



Konkluzja, recenzji
pozytywne, uwaga
o dyskusyjach

UNIwersytet Medyczny Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Kierownik Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakładu Histologii i Embriologii

prof. dr hab. Piotr Dziegiel

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Klaudii Piekarskiej

pt.: „Charakterystyka, mechanizm powstawania i funkcje biologiczne pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w odpowiedzi zapalnej ludzkiego śródbłonna naczyń tętnic wieńcowych”

Choroby układu krążenia człowieka stanowią pierwszą przyczynę zachorowań oraz zgonów, zarówno na świecie jak i w Polsce. Wprawdzie, postęp jaki dokonał się w obszarze diagnostyki oraz leczenia, a także profilaktyki spowodował ewidentne poprawienie statystyk w tych schorzeniach, szczególnie biorąc pod uwagę aspekt rokowniczy. Niestety, pomimo tego choroby układu krążenia wciąż są dominującymi jeżeli chodzi o stan zdrowia społeczeństw, w szczególności tych na wysokim poziomie rozwoju ekonomicznego. Jednym z najczęstszych ale też najgroźniejszych schorzeń w tej grupie jest choroba niedokrwienna serca, spowodowana niewydolnością tętnic wieńcowych zaopatrujących mięsień sercowy w tlen oraz w niezbędne substancje odżywcze. Dysfunkcja ww. naczyń najczęściej spowodowana jest przez rozwijający się w obrębie ich ściany proces miażdżycowy. Rozpoczyna się on w obrębie błony wewnętrznej naczyń tętnicznych i stopniowo doprowadza do przebudowy również błony środkowej. W pierwszej, newralgicznym elementem są same komórki śródbłonna z kolei w drugiej mięśnie gładkie oraz włókna sprężyste. Wszystkie one ulegają destrukcji, a następnie przebudowie. Niezwykle istotnym elementem w mechanizmie powstawania zmian miażdżycowych (do końca niepoznanych) jest przewlekły proces zapalny toczący się w obrębie ww. struktur naczyń tętnicznych. Stąd, tak ważną rolę odgrywają badania naukowe, skupiające się na wyjaśnieniu w pełni mechanizmów powstawania zmian miażdżycowych, głównie na poziomie molekularnym, co może przyczynić się do jeszcze lepszej profilaktyki oraz terapii w ww. schorzeniach. Z procesem miażdżycy powiązane są także inne choroby naczyń tętnicznych, w tym zmiany tętniakowate. Ważną rolę odgrywają

także procesy angiogenezy, które z jednej strony mogą zainicjować powstawanie krążenia obocznego, kompensującego niedokrwienie danego obszaru tkanki czy narządu, jak również mogą wpływać na sam proces tworzenia zmian miażdżycowych. W ostatnim czasie, w świecie naukowym, zwraca się uwagę na formowanie oraz rolę tzw. pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które oprócz uczestniczenia w zjawiskach sygnalizacji międzykomórkowej mogą również mieć istotną rolę w procesie zapalnym, w tym również w obrębie błony wewnętrznej naczyń wieńcowych, a co za tym idzie również w samych komórkach śródbłonna. Należy także pamiętać, że w mechanizmie przebudowy ściany naczyń tętniczych związanym z procesem miażdżycowym niebagatelna rolę odgrywa migracja m. in. ww. komórek, co zostało szczególnie uwypuklone w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

Mając na uwadze aktualną wiedzę oraz prowadzone badania naukowe, dotyczące szeroko pojętego problemu patogenezy miażdżycy naczyń tętniczych, w tym również wieńcowych, a także ważkość problemu ochrony zdrowia społeczeństw stwierdzam, że zaproponowany temat pracy doktorskiej mgr Klaudii Piekarskiej, dotyczący badań nad oceną zdolności do formowania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia śródbłonkowego w warunkach prozapalnych tętnic wieńcowych, wpisuje się w aktualne trendy badawcze i jest bezwzględnie nowatorski. Wyjaśnienie mechanizmów ich powstawania oraz próba poznania ich funkcji, szczególnie w kontekście przebudowy ściany ww. naczyń oraz procesu angiogenezy przy współistniejącym stanie zapalnym tego obszaru, może przybliżyć zrozumienie podłoża molekularnego zachodzących zmian ale również stanowić nowoczesne podejście do terapii przeciwmiażdżycowej. Należy także podkreślić, że zrealizowane badania zostały przeprowadzone w ramach projektu SONATA 9 oraz wewnętrznych grantów Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Promotorem doktorantki jest Pani Prof. dr hab. Alina Grzanka, która od wielu lat jest uznanym ekspertem w tematyce zmian ultrastrukturalnych zachodzących w patologii różnych schorzeń. Z kolei w zespole badawczym uczestniczył Prof. Maciej Gagat, który jako wychowanek Pani Profesor z powodzeniem kontynuuje dzieło swojej Mentorki.

Przedstawiona do oceny praca doktorska jest połączeniem opracowania monograficznego oraz czterech spójnych tematycznie publikacji – jednej przeglądowej oraz trzech oryginalnych, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, których sumaryczny wskaźnik IF wynosi IF=9,5 (pkt. MNiSW: 440). Taka kompozycja pracy doktorskiej jest nowoczesnym przedstawieniem tematu i jak najbardziej

pozytywnie ocenianym. Dowodzi to, że zaplanowane i przeprowadzone badania oraz uzyskane i przeanalizowane ich rezultaty są istotne, nie tylko w środowisku naukowym kraju ale również osiągają zasięg międzynarodowy. Dla recenzenta taki układ dysertacji jest komfortowy i pozwala na przygotowanie obiektywnej oceny pracy doktorskiej, tym bardziej, że wcześniej jej rezultaty zostały poddane wnikliwej recenzji podczas publikacji ww. prac.

Część monograficzna w języku polskim zawiera informacje obejmujące: źródła finansowania badań, wykaz skrótów, wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora, aktywność naukową doktorantki (brak strony nr 18?), przedmiot badań wraz z wprowadzeniem oraz założeniami rozprawy doktorskiej, a także cele publikacji naukowych ww. cyklu oraz ich omówienie. Całość monografii jest zwieńczona wnioskami, bogatym piśmiennictwem oraz streszczeniem i wymaganymi załącznikami. W trzech pracach doktorantka jest pierwszym autorem, a w jednej oryginalnej równorzędnym drugim autorem. Informacje zawarte w poszczególnych publikacjach pozwalają stwierdzić, że doktorantka w zdecydowanej większości pełniła wiodącą rolę, co uprawnia ją do ubiegania się na ich podstawie o stopień doktora. Ponadto, wszystkie eksperymenty zostały przeprowadzone za zgodą Lokalnej Komisji Bioetycznej.

We wstępie doktorantka wprowadza czytelnika m. in. w zagadnienia tematyki komunikacji międzykomórkowej, patogenezy miażdżycy oraz jej skutków, a także w zagadnienia dysfunkcji śródbłonka w aspekcie ww. schorzenia. W obszarze sygnalizacji międzykomórkowej, autorka omawia budowę oraz rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, co było głównym przedmiotem Jej badań. Do tej części pracy nie mam większych uwag, a te, które przedstawiam w żadnym stopniu nie umniejszają wartości recenzowanej pracy doktorskiej:

- na stronie 26 autorka używa określenia „*smugi tłuszczowe*” – proszę o wyjaśnienie tego pojęcia, szczególnie w ujęciu morfologicznym;

- na stronie 27 sformułowanie: „...są wchłaniane przez makrofagi, które wnikają do śródbłonka naczyń wieńcowych, ...” - proszę o wyjaśnienie tego sformułowania.

Należy podkreślić, że ta część monografii jest bardzo dobrze napisana, przystępnym językiem i pozwala czytelnikowi zapoznać się z podstawami tematyki jaką zajmuje się doktorantka w swojej dysertacji.

Kolejnymi rozdziałami są „Założenia rozprawy” oraz „Cele publikacji naukowych w kontekście rozprawy doktorskiej”. Również do tej części nie zgłaszam uwag, jest ona przejrzysta i zdecydowanie komunikatywna.

Dla mnie jako recenzenta, najważniejszym rozdziałem monografii jest „Komentarz do publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego podstawę do nadania stopnia doktora”. Omawiane w nim są poszczególne publikacje wykorzystane w dysertacji, co znacząco pomaga czytelnikowi przygotować się do lektury samych prac w oryginale. W tej części doktoratu również nie stwierdziłem znaczących błędów ani uchybień. Natomiast, w trakcie czytania nasunęło mi się pytanie – czy w badanych komórkach śródbłonna poddanych działaniu TNF- α (str. 40) określano ekspresję markerów przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT)? Postulowałbym również aby nazwy genów pisać kursywą (ogólnie przyjęte) – str. 41.

Po ww. rozdziałach doktorantka przedstawia sześć wniosków, które w mojej ocenie są zbyt obszerne i przynajmniej częściowo streszczają osiągnięte rezultaty. Bogate piśmiennictwo, zawarte w kolejnym rozdziale, jednoznacznie świadczy o wnikliwych studiach literaturowych doktorantki, czego dowodem jest także bardzo dobra praca poglądowa zamieszczona w cyklu. Streszczenie, również w sposób komunikatywny, pozwala zapoznać się w krótkim czasie z przedmiotem przeprowadzonych badań oraz z ich rezultatami.

Niewątpliwie, atutem przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej jest oparcie jej na wcześniej opublikowanych artykułach w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Zostały one zamieszczone w pełnotekstowej formie, co pozwala na szczegółowe zapoznanie się z badaniami doktorantki.

Biorąc pod uwagę powyżej zawarty tekst recenzji oraz będąc przekonany, że mgr Klaudia Piekarska, na podstawie ocenianej pracy doktorskiej oraz pozostałych wymaganych ustawowo kryteriów, spełnia wymogi do nadania stopnia doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne, zawarte w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz. 742), wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o nadanie Jej Osobie stopnia doktora nauk medycznych.

Ponadto, mając na uwadze nowatorstwo tematyki badań, wykorzystanie różnorodnych metod badawczych oraz opublikowanie wyników w wysokoimpaktowych i prestiżowych czasopismach naukowych, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Prof. dr hab. Piotr Dziegiel

Wrocław, 13.01.2025