



INSTYTUT MEDYCyny DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. Mirosława Mossakowskiego POLSKIEJ AKADEMII NAUK

02-106 Warszawa, ul. A. Pawińskiego 5,
tel.: 606 192 100, fax: 22 668 55 32 e-mail ziemba@imdik.pan.pl
dyrektor ds. operacyjnych
prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia
Zakład Fizjologii Stosowanej



**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Klaudii Sztolsztener p.t
„Wpływ zwiększonej dostępności kwasów tłuszczowych na metabolizm lipidów i
rozwój zapalenia w komórkach wątroby”**

Przedmiot rozprawy i jego znaczenie naukowe

Przedstawiona do recenzji praca traktuje o mechanizmach patogenezy stłuszczenia wątroby. Wbrew powszechnej opinii stłuszczenie wątroby jest jednym z bardziej rozpowszechnionych zaburzeń metabolicznych i wg niektórych danych może dotyczyć około 5% populacji. Zdrowotne konsekwencje tego stanu są bardzo poważne bowiem u około 0,5% pacjentów prowadzą do marskości lub nowotworu wątroby. Problem jest zatem bardzo istotny i należy z wielkim uznaniem przyjąć podjęcie tej tematyki na poziomie badania przebiegu szlaków metabolicznych. Tym samym badania Autorki wpisują się w jeden z ważniejszych nurtów badań nad chorobami metabolicznymi, a ich wartość wykracza poza znaczenie badań podstawowych, bowiem ich znaczenie praktyczne może już w niedalekiej przyszłości okazać się niezwykle ważne.

Autorka skupiła się na badaniu kilku istotnych zagadnień związanych z rozwojem schorzenia. Dotyczyły one opisanie naturalnej historii zaburzeń funkcjonowania wątroby na podstawie zależności między czasem trwania diety bogato tłuszczowej, a stopniem akumulacji kwasu arachidowego, nasileniem stanu zapalnego i zmian oksydacyjnych jakie zachodzą w wątrobie, stopniem fosforylacji białek w szlaku insulinowym, a także oceny skutków ekspozycji komórek ludzkiego nowotworu na deksametazon o różnym czasie trwania. Na podstawie piśmiennictwa naukowego przedstawione przez Autorkę cele są oryginalne i uzasadnione.

Charakterystyka pracy i jej ocena formalna

Podstawą manuskryptu przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej są trzy prace oryginalne opublikowane w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu o łącznym współczynniku oddziaływania (IF): 13,580 (340 punktów MNiSW). Zostały one opatrzone

wspólnym wstępem, w którym autorka omówiła najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie. Wstęp prowadzi czytelnika w zagadnienie będące przedmiotem pracy i wyprowadza podstawowe cele pracy. W tego typu opracowaniach zawsze brakuje mi wspólnej dyskusji dla przedstawianych publikacji. Ale zdaje sobie sprawę z miałości tego zarzutu skoro taki rozdział zawierają załączone publikacje.

W recenzji pragnę zwrócić uwagę na rozdział pracy związany z metodologią i metodyką.

W celu realizacji założonych celów pracy Autorka zastosowała kilka modeli doświadczalnych ze zróżnicowanym wachlarzem metod. I tak w modelu zwierzęcym Doktorantka oceniała szereg wskaźników metabolicznych obejmujących stopień akumulacji lipidów oraz analizę histologiczną barwionych preparatów wątroby, w celu oceny zmian morfologicznych komórek tego narządu. Przeprowadziła również analizę całkowitej ekspresji białek zapalnych, zaangażowanych w szlaki lipogenezy, wskaźników obciążenia oksydacyjnego, wskaźników metabolizmu sfingolipidów i form szlaku insulinowego. Następnym modelem badawczym były badania komórek, w których oceniano wskaźniki metabolizmu tłuszczów i ich szlaków metabolicznych, ekspresji białek zaangażowanych w dokomórkowy transport kwasów tłuszczowych oraz zawartości sfinganiny, ceramidu i sfingozyny.

Wbrew swoim zwyczajom przeprowadziłem obszerniejszy opis zastosowanych metod. Niezwykle bowiem rzadko zdarza się w pracach doktorskich zastosowanie tak wnikliwej analizy przemian metabolicznych przy wyjątkowo szerokim zastosowaniu rozmaitych metod badawczych. Jest to niewątpliwie jedna z cech przedstawionej pracy, która czyni ją wyjątkową i godną wysokiego uznania.

Uzyskane wyniki i wnioski .

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała kilka istotnych wniosków dotyczących dynamiki badanych procesów. Wykazano, że stosowanie diety bogatej w tłuszcze wywołuje zwiększoną akumulację kwasu arachidowego będącego bezpośrednim prekursorem mediatorów zapalenia. Ważne wydaje się stwierdzenie, że zjawisko to występuje od samego początku od zastosowania diety. Gromadzenie się kwasu arachidowego przy nasilonej ekspresji enzymów kontrolujących syntezę eikozanoidów i prostanoidów jest związane z powstawaniem i nasilaniem się stanu zapalnego niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Badania Doktorantki dowiodły także, że rozwój obciążenia oksydacyjnego jest związany ze zmniejszeniem zawartości enzymów o działaniu antyoksydacyjnym i wzmożeniem tempa

peroksydacji lipidów. Autorka wykazała ponadto, że po pewnym czasie stosowania diety bogatotłuszczowej akumulacja ceramidu w komórkach wątroby jest skutkiem nasilonej hydrolizy sfingomieliny. Na uwagę zasługuje także fakt, że szybko występująca po rozpoczęciu stosowania diety bogatotłuszczowej akumulacja sfingozyny nasila rozwój insulinooporności. Autorka stwierdza jednak, że nasilenie tego zjawiska w czasie stosowania diety na skutek zwiększenia stężenia sfingaminy i ceramidu, wskazywałoby, że ten ostatni związek nie jest odpowiedzialny za rozwój insulinooporności w komórkach wątroby. Ważnym wynikiem badań doktorantki jest stwierdzenie, że deksametazon zwiększa ekspresję transporterów dokomórkowych kwasów tłuszczowych, co skutkuje m.in. nasilonej akumulacji niektórych frakcji lipidów. Należy wskazać również na praktyczny wniosek recenzowanych badań dotyczący działania długotrwałej ekspozycji na deksametazon, który wywiera ochronne działanie na rozwój choroby tłuszczeniowej wątroby. Doktorantka wykazała przy tym mechanizmy takiego działania i ograniczenia rozwoju zapalenia. Przedstawione wyniki/wnioski są oryginalne i mają niebagatelne znaczenie w opisie nie tylko podstawowych mechanizmów rozwoju tłuszczeniowej choroby wątroby, ale także określenia ewentualnych metod ograniczania jej rozwoju.

Podsumowanie

Przeprowadzone badania stanowią oryginalny, wartościowy i niekwestionowany wkład w podstawowy opis mechanizmów rozwoju choroby tłuszczeniowej wątroby, ale również otrzymane wyniki posiadają potencjał praktyczny, który w przyszłości może zaowocować komercjalizacją przeprowadzonych badań. Zwracam także uwagę na fakt, że Praca pochodzi z wiodącego w kraju ośrodka naukowego z bogatymi tradycjami szczyłącego się ustaloną wysoką rangą naukową.

Dla postawienia wniosku o uznanie przedstawionej pracy i oceny Doktorantki jako ukształtowanego badacza wymaga również przedstawienia Jej ogólnego dorobku.

Otóż, Doktorantka jest Autorką lub współautorką 8 prac naukowych o łącznym Współczynniku wpływu wraz z pracą przedstawionymi w ramach pracy doktorskiej, IF = 38,536 (pkt. MNISW = 920). Uczestniczyła w 6 konferencjach naukowych, odbyła 7 szkoleń/sympozjów/warsztatów, oraz była współwykonawcą, lub współkierownikiem w pięciu projektach badawczych. W świetle tych danych należy uznać dorobek Doktorantki jako znaczący i przewyższający znacznie wymagania ustawowe.

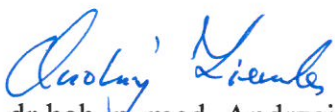
Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska reprezentuje bardzo wysoki poziom naukowy. Zarówno przedstawiony do recenzji manuskrypt rozprawy, oraz cała aktywność Doktorantki wskazują na Jej wysoką dojrzałość jako badacza.

Zdaniem recenzenta przedstawiona do oceny praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i spełnia wymagania art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021., poz. 478).

Zwracam się zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie p. mgr Klaudii Sztolsztener do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wyjątkowo wysoki poziom oraz znaczenie praktyczne prezentowanej pracy z pełnym przekonaniem składam również wniosek o jej wyróżnienie.

Warszawa, 16 luty, 2022 r


prof. dr hab. *in. med.* Andrzej Ziemia

INSTYTUT MEDYCYNY DOSWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk
ZAKŁAD FIZJOLOGII STOSOWANEJ
02-106 Warszawa, ul. A. Pawińskiego 5
tel. 022 60 86 518, tel./fax 022 60 86 624