



Rzeszów 09.09.2022

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

MGR. JORDANA MICHAELA HOLLA

z Zakładu Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**pt. „Immunomodulatory properties of novel abdominoplasty skin-derived
acellular dermal matrices”**

Przewlekłe wrzodziejące i trudno gojące się rany najczęściej występujące u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, stanowią ważny problem współczesnej medycyny. Metody leczenia zachowawczego takich ran są ograniczone i najczęściej musi nastąpić interwencja chirurgiczna. Ograniczone zdolności gojenia i regeneracji tkanek u ww. pacjentów wymuszają często zastosowanie przeszczepiania skóry lub użycia jej substytutów.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr. Jordana Holla skupia się na ocenie właściwości immunogennych i immunomodulujących



bezkomórkowych matryc skórnych, a dokładnie sposobu ich przygotowania aby dzięki swoim właściwościom zapewniały skuteczne gojenie ran.

Rozprawa została przygotowana w oparciu o opublikowane artykuły naukowe, liczy 96 stron wydruku komputerowego i została przygotowana w języku angielskim. Autor wyróżnił następujące rozdziały: *Scientific Output, Abbreviations, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Dissertation Publications, Summary of Results, Author & Co-Author Contribution to Dissertation Publications, Funding & Ethical Consent Disclosures, Funding & Ethical Consent Disclosure, Bibliography*. W swojej pracy Doktorant zacytował 46 pozycji piśmiennictwa, z drugiej strony należy podkreślić, że liczbę cytowanych publikacji można ocenić na znacznie wyższą ponieważ w publikacjach stanowiących integralną część pracy zostało zacytowane 115 pozycji w artykule pogładowym i 94 pozycje w artykule oryginalnym.

W rozdziale „*Scientific Output*” Autor przedstawił podsumowanie swojego dorobku publikacyjnego z podziałem na publikacje ujęte w dysertacji oraz publikacje nie włączone do rozprawy. Sumaryczny współczynnik IF prac wchodzących w skład rozprawy wynosi 12,921 a punktacja MEiN wynosi 240 pkt. Dla publikacji nie będących częścią rozprawy analogiczne wartości wynoszą 18,844 i 380 pkt. Dodatkowo autor wykazał 4 abstrakty konferencyjne, których jest autorem a ich tematyka mieści się w spektrum tematycznym rozprawy doktorskiej.

Następną częścią jest wykaz skrótów, zawierający anglojęzyczne rozwinięcia skrótów użytych w rozprawie.



W rozdziale „*Introduction*” Doktorant w zwięzły sposób przedstawił zagadnienia dotyczące gojenia się ran, ze szczególnym uwzględnieniem ran trudno gojących się. Kolejne akapity zostały poświęcone sposobom leczenia ran trudno gojących się, ze szczególnym uwzględnieniem bezkomórkowych matryc skórnych (ADM).

Doktorant wskazuje na 3 główne cele pracy, tj.:

- ✓ analiza wpływu różnych metod pozyskiwania i przygotowania skóry do wytworzenia bezkomórkowych matryc skórnych na ich immunogenność,
- ✓ ocena właściwości immunomodulujących ADM przygotowanych różnymi metodami,
- ✓ ocena wpływu komórek układu odpornościowego na strukturę ADM.

Rozdział „*Materials & Methods*” opisuje w sposób wystarczająco szczegółowy zastosowane metody badawcze zapewniając ich odtwarzalność przez innych badaczy. Dodatkowo w rozdziale umieszczono tabele i ryciny zaadoptowane z pracy oryginalnej będącej częścią recenzji. Metody badawcze są właściwie dobrane i zapewniały realizację celów pracy wymienionych powyżej. Poza metodami pozyskiwania fragmentów skóry i wytworzenia ADM zastosowano izolację komórek mononuklearnych krwi obwodowej, cytometryczną metodę oceny proliferacji limfocytów T, immunofenotypowanie monocytów i limfocytów łącznie z oceną ekspresji cytokin wewnątrzkomórkowych, ocenę stężenia cytokin za



pomocą metody ELISA, mikroskopię konfokalną oraz ocenę stężenia DNA metodą spektrometrii.

W rozdziale „*Results*” mgr Holl w sposób zwarty przedstawił uzyskane rezultaty eksperymentów mających dać odpowiedź na pytania zawarte w celach pracy. Są to główne wyniki zawarte także w opublikowanej pracy eksperymentalnej włączonej do rozprawy.

W rozdziale „*Conclusions*” Autor formułuje 4 wnioski. Wyniki uzyskane przez Doktoranta wskazują na fakt, że ADM przygotowane z użyciem detergentów jonowych wykazują mniejsze właściwości immunostymulujące niż ADM przygotowane z użyciem detergentów niejonowych lub enzymów. Zastosowanie detergentu anionowego wydaje się być metodą o największym potencjale do zastosowania terapeutycznego.

Zasadniczym elementem stanowiącym o wartości naukowej rozprawy są dwie publikacje włączone w skład dysertacji. Pierwsza publikacja jest pracą poglądową pt. „*Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes*” opublikowaną w czasopiśmie *Cells*. Praca ta stanowi bardzo obszerny przegląd literatury dotyczącej zagadnień gojenia się ran występujących u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2. W publikacji autorzy także opisują metody leczenia trudno gojących się ran i owrzodzeń skóry występujących w przebiegu cukrzycy typu 2. Szczególną uwagę poświęcają bezkomórkowym matrycom skórnym. W pracy tej zacytowano 115 pozycji piśmiennictwa i jest ona znacznie bardziej obszerniejsza i szczegółowa niż rozdział „*Introduction*”. Stanowi ona pełny ekwiwalent rozdziału „*Wstęp*” jaki możemy znaleźć w klasycznych rozprawach



doktorskich. Na uwagę zasługuje fakt, że praca ta została oceniona przez niezależnych recenzentów w trakcie procesu ewaluacji przed publikacją. Pozytywne recenzje i dopuszczanie do publikacji wskazują na jej wysoki poziom naukowy, a dodatkowo to potwierdza współczynnik IF czasopisma wynoszący 6,600.

Drugim ważnym elementem rozprawy jest publikacja oryginalna „*Skin Substitute Preparation Method Induces Immunomodulatory Changes in Co-Incubated Cells through Collagen Modification*” opublikowana w periodyku „*Pharmaceutics*”. Współczynnik *impact factor* tego czasopisma wnosi 6,321. Praca w sposób pełny przedstawia wyniki części badawczej przeprowadzonej przez Doktoranta. W przeciwieństwie do rozdziału „*Results*” znajdujemy tutaj bardzo szczegółowy opis wyników wraz z rycinami obrazującymi wyniki analizy statystycznej zamieszczonymi zarówno w części zasadniczej artykułu jak i materiałach dodatkowych. W pracy tej przeprowadzano także właściwą dyskusję wyników uzyskanych przez doktoranta i ich konfrontację z aktualnym stanem wiedzy oraz wynikami innych autorów. Podobnie jak w przypadku pierwszej publikacji należy docenić wysoki IF czasopisma.

W obu publikacjach mgr Jordan Holl jest pierwszym autorem. Na podstawie elementów przygotowanych tylko na potrzeby dysertacji włączonych do niej publikacji można stwierdzić, że Autor wykazał się bardzo dobrą znajomością przedmiotu, krytycyzmem w ocenie wyników i umiejętnością trafnego wyprowadzania wniosków. Posiada umiejętność zwięzłego, przejrzystego



przedstawiania wyników własnych oraz konfrontacji ich z opublikowanymi danymi innych autorów.

Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku angielskim oraz polskim, rozdział opisujący uzyskane zgody odpowiednich Komisji Bioetycznych oraz źródła finansowania. Warto podkreślić, że prace badawcze będące podstawą rozprawy wykonano w ramach grantu Marie Skłodowkiej-Curie uzyskanego w programie Unii Europejskiej Horizon 2022. Bardzo ważną zaletą pracy jest fakt, że w polskiej Jednostce naukowej prowadził badania i przygotował rozprawę doktorską naukowiec zagraniczny, co podkreśla rolę międzynarodowej współpracy naukowej oraz mobilności naukowców. W jednym z rozdziałów autorów umieścił oświadczenia dotyczące jego procentowego udziału w publikacjach włączonych do rozprawy oraz potwierdzenie, że współautorzy zgadzają na ich wykorzystanie jako elementu dysertacji doktorskiej.

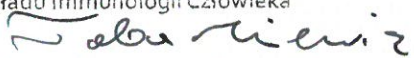
Obowiązkiem recenzenta jest jednak sformułowanie uwag krytycznych, nawet niewielkich i niewpływających na pozytywną ocenę merytoryczną rozprawy doktorskiej, jak i niezależnych sugestii mogących wskazać alternatywne podejście do uzyskanych wyników. Uwagi pozwolę pogrupować sobie na dotyczące strony edytorskiej pracy oraz jej zagadnień metodologicznych i merytorycznych.

Uwagi dotyczące edytorskiej strony pracy, nie wpływające w żaden sposób na jej wysoką ocenę merytoryczną. Dodatkowo należy nadmienić, że różny odbiór strony edytorskiej rozprawy może wynikać z różnych zaleceń dotyczących edytorskiego przygotowania rozprawy pomiędzy jednostkami naukowymi:

- ✓ na stronie 14 brak numeru cytowanej publikacji, pojawia się tylko tekst „ref”,
- ✓ w rozdziale „*Materials & Methods*” Autor podaje tylko nazwę producenta odczynników lub jej skrót, podczas gdy z reguły podaje się dodatkowo co najmniej kraj pochodzenia producenta, a w periodykach anglojęzycznych często dodatkowe dane umożliwiające dokładną identyfikację miejsca wytworzenia,
- ✓ w tekście Autor użył litery „u” zamiast symbolu „ μ ” lub „y” zamiast „ γ ”
Uwagi dotyczące metodyki i zagadnień merytorycznych:
- ✓ zarówno w rozdziale „*Materials & Methods*” podrozdział „*Statistical Analysis*”, jako publikacji oryginalnej zabrakło informacji czy wykonano ocenę rozkładu analizowanych zmiennych, zastosowane testy oraz miary centralne i miary rozrzutu sugerują rozkład nieparametryczny,
- ✓ odpowiednia ustawa nie przewiduje wzorca oświadczenia potwierdzającego zgodę współautorów publikacji włączanych do rozprawy, jak i procentowego udziału Doktoranta, recenzowanej rozprawie załączono wyłącznie oświadczenie Doktoranta informujące o zgodzie współautorów na wykorzystanie publikacji, w mojej opinii zabrakło stwierdzenia, że współautorzy potwierdzają wiodący udział Doktoranta wyrażony procentowo. W mojej opinii uzyskanie podpisów współautorów jeszcze dosadniej potwierdzałoby wiodącą rolę Doktoranta. Z drugiej pragnę nadmienić, że uznaję załączane oświadczenia za wystarczające, a uwaga wynika wyłącznie z braku jednoznacznych centralnych wytycznych, przez co różne jednostki naukowe stosują różne wzory oświadczeń.



Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574). Wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr. Jordana Holla do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Rzeszowski
Kierownik
Zakładu Immunologii Człowieka

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Tabarkiewicz