



Akceptuję
[Signature]

**Zakład Histologii i Embriologii
UMB
ul. Waszyngtona 13
mail: histolog@umb.edu.pl**

Białystok.30.04.2025

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartkowiaka

**pt.: Rola sygnalizacji VEGF/VEGFR-2 w regulacji odpowiedzi angiogennej
śródbłónka i przepuszczalności mikronaczyń w miokardium w mysim modelu
zespołu metabolicznego.**

Wykonanej w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Justyny Niderla-Bielińskiej.

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych przez lekarza Krzysztofa Bartkowiaka jest cykl dwóch prac o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 3,900 i łącznej punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na poziomie 170 punktów. Publikacje w cyklu są powiązane tematycznie, tworzą spójną całość i spełniają kryteria cyklu prac, będącego podstawą do nadania stopnia doktora nauk medycznych w macierzystej jednostce. Doktorant jest pierwszym autorem w obu publikacjach. Potwierdza to Jego wiodący udział w przygotowaniu materiału i publikacji wyników badań. W skład tego cyklu wchodzi jedna praca przeglądowa oraz jedna praca oryginalna.

1. Praca przeglądowa: Metabolic Syndrom and Cardiac Vessel Remodeling Associated with Vessel Rarefaction: A Possible Underlying Mechanism May Result from a Poor Angiogenic Response to Altered VEGF Signaling Pathways. K. Bartkowiak, M. Bartkowiak, E. Jankowska-Steifer, A. Ratajska, M. Kujawa, O. Aniołek, J. Niderla-

Bielińska ;J Vasc Res. 2024; 61(4):151-159.doi:10.1159/000538361. Epub 2024 Apr.12.

IF=1,800 Punkty MNiSW=70

2. Praca oryginalna: Expression of mRNA for molecules that regulate angiogenesis, endothelial cell survival, and vascular permeability is altered in endothelial cells isolated from db/db mouse hearts. K. Bartkowiak, M. Bartkowiak, E. Jankowska-Steifer, A. Ratajska, E. Czarnowska, M. Kujawa, O. Aniolek, J. Niderla-Bielińska; Histochem and Cell Biol. 2024 Sep 24. doi: 10. 1007/s00418-024-02327-4. Online Ahead of print

IF=2,100 Punkty MNiSW=100

Współautorzy powyższych publikacji wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w pracy doktorskiej lekarza Krzysztofa Bartkowiaka.

Przedstawione mi do oceny opracowanie liczy łącznie 69 stron i zawiera kolejno:

- stronę tytułową
- słowa kluczowe
- projekty w ramach których przeprowadzone zostały badania do rozprawy doktorskiej
- podziękowania
- wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską
- spis treści
- wykaz stosowanych skrótów
- streszczenie w języku polskim i angielskim
- wprowadzenie
- założenie i cel pracy
- kopie opublikowanych prac
- podsumowanie i wnioski

- oświadczenia współautorów, potwierdzających zgodę na wykorzystanie publikacji, jako część cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych
- uchwałę Komisji Bioetycznej lub Etycznej
- piśmiennictwo

W pracy przeglądowej kompleksowo i szeroko przedstawiono zaburzenia obserwowane w komórkach śródbłónka w sercu w zespole metabolicznym. Następstwem nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek śródbłónka naczyń w miokardium jest zmniejszenie zaopatrzenia kardiomiocytów w tlen i składniki odżywcze. Prowadzi to do rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, charakterystycznej dla zespołu metabolicznego. Zaburzenia mikrokrażenia w sercu prowadzą do zmniejszonej liczby naczyń włosowatych, zwiększenia ich przepuszczalności, co z kolei indukuje włóknienie i sztywność mięśnia sercowego. Autor w sposób niezwykle świadomy i dojrzały porusza zagadnienia związane z tematyką zespołu metabolicznego i jego następstwami w sercu. Doktorant opisuje czynniki wzrostu regulujące angiogenezę ze szczególnym uwzględnieniem VEGF-A. Przedstawia dokładny opis budowy i sposób aktywacji receptorów dla VEGF oraz receptorów drugiego rzędu. Zamieszczona w pracy rycina przedstawiająca kaskadę sygnałową VEGF-A-VEGFR w warunkach normalnych i w zespole metabolicznym jest doskonałym podsumowaniem uwzględniającym różne czynniki wzrostu regulujące angiogenezę oraz przepuszczalność naczyń krwionośnych. Treść publikacji, jej forma świadczą o szerokiej wiedzy Doktoranta w temacie.

Druga praca (oryginalna) dotyczy zaburzeń naczyń krwionośnych w sercu w mysim modelu zespołu metabolicznego. Badania przeprowadzono na myszach db/db z mutacją w receptorze dla leptyny, co prowadzi do rozregulowania ośrodka sytości w mózgu a w konsekwencji do otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i hipercholesterolemii. Zmiany metaboliczne prowadzą do zmian morfologicznych i czynnościowych w mięśniu sercowym. Próbkę mięśnia sercowego oceniano w mikroskopie konfokalnym oraz transmisyjnym mikroskopie elektronowym. Dla niektórych obszarów serca stwierdzono istotną statystycznie odległość pomiędzy komórkami śródbłónka oraz zmniejszoną transcytozę, co może

wskazywać na dysfunkcję bariery naczyniowej. Zaobserwowano istotny spadek gęstości mikronaczyń w całym miokardium. Ekspresję mRNA receptorów i kluczowych czynników wzrostu regulujących proces angiogenezy, integralność naczyń krwionośnych oceniono metodą Real-Time PCR. Wzrost ekspresji zaobserwowano jedynie w komórkach śródbłonna a nie w całym miokardium. Test krążków aortalnych wykazał, że izolowane aorty myszy db/db w odpowiedzi na stymulację czynnikiem VEGF-A produkują znacząco mniej nowych pączków naczyniowych.

Pracę cechuje odpowiedni dobór grup badanych oraz zastosowanie adekwatnych i właściwych do celu pracy metod badawczych. Prezentacja wyników jest klarowna a zamieszczone dodatkowo ryciny i zdjęcia ułatwiają ich odbiór. Odpowiednio poprowadzona dyskusja, cytowane piśmiennictwo oraz prawidłowość wyciąganych wniosków, wskazują na rozległą ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta.

Część opisowa poprzedzająca artykuły będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych napisana jest przejrzysto i konkretnie. Wprowadzenie zawiera ogólne informacje dotyczące zespołu metabolicznego. Doktorant następnie opisuje zwierzęce modele doświadczalne wykorzystywane w badaniach nad Mets. Dalsza część wprowadzenia dotyczy śródbłonna naczyniowego w Mets, regulacji angiogenezy z udziałem VEGF oraz jej zaburzeń występujących w zespole metabolicznym. Doktorant opisuje kaskady sygnałowe związane z receptorem VEGFR-2 w warunkach fizjologicznych oraz ich zaburzenia związane z Mets. Informacje podane we wprowadzeniu pozwalają jasno sformułować założenia i cel pracy. Część podsumowanie i wnioski jest właściwie przedstawiona. Streszczenia w języku polskim i angielskim czytelnie przedstawiają badany temat. Przedstawione w sposób staranny i ujednolicony piśmiennictwo liczy 52 pozycje.

Szkoda, że Doktorant w tej części nie zamieścił kolejnych rozdziałów: materiał i metody, omówienie wyników i dyskusja. Te rozdziały znajdują się tylko w pracy oryginalnej. Jest to moje subiektywne odczucie, które w żaden sposób nie wpływa na wysoką wartość merytoryczną recenzowanej przeze mnie pracy.

Wniosek końcowy

Na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy, stwierdzam, że lek. Krzysztof Bartkowiak wykazał się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej a więc spełnił ustawowy wymóg dla uzyskania stopnia doktora. Pracę oceniam wysoko. Ma ona wymierne wartości poznawcze. Ustalenie mechanizmów prowadzących do niewydolności serca u pacjentów z Mets mogłoby być wykorzystane w postępowaniu z takimi pacjentami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niewydolności serca.

Praca lek. Krzysztofa Bartkowiaka „Rola sygnalizacji VEGF/VEGFR-2 w regulacji odpowiedzi angiogennej śródbłonna i przepuszczalności mikronaczyń w miokardium w mysim modelu zespołu metabolicznego” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20.07. 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571). Wniosuję zatem do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o przyjęcie pracy i dopuszczenie lek. Krzysztofa Bartkowiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Wiesława Ewa Niklińska

KIEROWNIK
Zakładu Histologii i Embriologii
prof. dr hab. Wiesława Ewa Niklińska