



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Zakład Badań Ultrastrukturalnych

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okoiów

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”

Termin „zespół metaboliczny” po raz pierwszy został użyty w 1977 roku przez Hermana Hallera, który badał czynniki zwiększające ryzyko rozwoju miażdżycy, takie jak otyłość, cukrzyca czy wysoki poziom lipidów we krwi. Obecnie zespołem metabolicznym określa się współwystępowanie czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy, takich jak: otyłość brzuszna, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz zaburzenia przemiany cukrów i tłuszczów w organizmie. Na skutek hiperglikemii, zaburzeń lipidowych oraz hiperinsulinemii dochodzi do dysfunkcji śródbłónka i przebudowy ścian naczyń krwionośnych, czego efektem jest przyspieszenie rozwoju miażdżycy i wystąpienie jej klinicznych następstw. Dysfunkcja śródbłónka leży u podłoża rozwoju mikro- i makroangiopatii, prowadzących do przebudowy mikrokrążenia w mięśniu sercowym, którego efektem jest przerost kardiomiocytów oraz włóknienie mięśnia sercowego. Zmiany te skutkują klinicznie rozwijającą się stopniowo niewydolnością serca oraz wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, będących obecnie główną przyczyną zgonów w większości krajów. Polska należy do grupy krajów charakteryzujących się stosunkowo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i szacuje się, że nawet ok. 30% zgonów jest spowodowanych chorobami układu krążenia.

Zmiany w mikrokrążeniu mięśnia sercowego są skutkiem zaburzeń w regulacji angiogenezy na poziomie komórkowym. Powstawanie nowych naczyń jest procesem

wieloetapowym i zależy od lokalnej ekspresji czynników proangiogennych (w tym czynników z rodziny wzrostu śródbłonna naczyń, VEGF) oraz ich receptorów, szczególnie receptora VEGFR-2, będącego głównym przekaźnikiem sygnału VEGF-A dla komórek śródbłonna.

Ze względu na znaczny wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego u dorosłych pacjentów oraz w świetle powyższych informacji dotyczących roli śródbłonna naczyniowego problematyka badawcza, którą zajął się Doktorant w swojej pracy doktorskiej jest bardzo nowatorska i istotna w aspekcie znaczenia klinicznego.

Głównym celem pracy lek. Krzysztofa Bartkowiaka było określenie roli jaką odgrywa sygnalizacja VEGF/VEGFR-2 w odpowiedzi angiogennej śródbłonna oraz regulacji przepuszczalności naczyń włosowatych miokardium u myszy ze spontaniczną mutacją genu receptora leptyny, u których rozwija się zespół metaboliczny. Do realizacji celu podstawowego Doktorant wyznaczył sobie cztery cele szczegółowe.

Podstawą rozprawy doktorskiej są 2 spójne tematycznie publikacje dotyczące ww. badań, w których Doktorant jest pierwszym Autorem. Jedna z tych prac jest pracą przeglądową, a druga jest pracą oryginalną, opartą na eksperymentach przeprowadzonych przez Doktoranta. Obie prace ukazały się w renomowanych czasopismach z dyscypliny nauk medycznych. Wartość bibliometryczna tych prac wynosi łącznie 170 punktów MNiSW oraz IF=3,9.

W pierwszej publikacji „Cardiac Vessel Remodeling Associated with Vessel Rarefaction: A Possible Underlying Mechanism May Result from a Poor Angiogenic Response to Altered VEGF Signaling Pathways”, która ukazała się w 2024 r. w czasopiśmie *Journal of Vascular Research* (IF=1,8 pkt MNiSW: 70) Doktorant dokonał przeglądu dostępnej literatury w zakresie zmian w szlaku sygnałowym angiogenezy, szczególnie w ścieżce zależnej od receptora VEGFR2 w śródbłonku naczyniowym. Przeprowadził również analizę stanu obecnej wiedzy dotyczącej zaburzeń regulacji procesu angiogenezy oraz czynników regulujących przepuszczalność naczyń krwionośnych.

Druga publikacja z cyklu pt. “ 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” ukazała się w prestiżowym czasopiśmie *Histochemistry and Cell Biology* w 2024 r. (IF=2,1, pkt. MNiSW: 100). Przedstawia ona wyniki

badani eksperymentalnych przeprowadzonych głównie samodzielnie przez Doktoranta, co znalazło swoje odzwierciedlenie w stosownych oświadczeniach współautorów. Wykorzystując mysi model zespołu metabolicznego, oparty na mutacji w receptorze dla leptyny lek. Krzysztof Bartkowiak dokonał analizy morfologii i ultrastruktury naczyń krwionośnych w sercach myszy przy zastosowaniu mikroskopii konfokalnej oraz w transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Wyniki tych obserwacji wyraźnie wykazały istotne obniżenie gęstości mikronaczyń w całym miokardium myszy. Natomiast w badaniu ultrastruktury mikrokążenia miokardium zaobserwował objawy rozszczelnienia bariery naczyniowej, zróżnicowane w różnych obszarach mięśnia serowego. Przeprowadzona analiza molekularna wykazała zmiany w ekspresji mRNA wybranych czynników proangiogennych oraz czynników biorących udział w przekazywaniu wewnątrzkomórkowego sygnału w procesie angiogenezy, a także w przeżyciu komórek jedynie w izolowanych komórkach śródbłonna naczyniowego. Zmian takich nie obserwowano przy analizie mRNA tych samych czynników w materiale w całego miokardium.

Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników sformułowano pięć poprawnych wniosków, które odpowiadają na postawione wcześniej cele. Niewątpliwym osiągnięciem Doktoranta jest przeprowadzenie badań na izolowanych komórkach śródbłonna naczyniowego miokardium, co daje obraz rzeczywistym zmianom na poziomie komórkowym podczas rozwijania się klinicznego obrazu niewydolności mięśnia sercowego w zespole metabolicznym.

Podsumowując, rozprawa doktorska pana Krzysztofa Bartkowiaka jest oparta na rzetelnych wynikach, uzyskanych przy zastosowaniu szerokiego i nowoczesnego warsztatu badawczego. We wszystkich pracach jest pierwszym Autorem, co świadczy o Jego dominującej roli w ich powstaniu. Wnioski są sformułowane poprawnie i stanowią pełną odpowiedź na wcześniej postawione cele i krytycznie interpretują otrzymane wyniki badań.

Dodatkowo należy podkreślić, że Doktorant na realizację swoich eksperymentów pozyskał finansowanie, jako kierownik projektu w ramach Diamentowego Grantu pt. „Charakterystyka mechanizmu zależnego od VEGF, w którym dochodzi do upośledzenia angiogenezy i przepuszczalności naczyń krwionośnych w sercu u myszy wykazujących cechy zespołu metabolicznego”

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana lek. Krzysztofa Bartkowiaka w rzetelny sposób dokumentuje przeprowadzone przez Niego badania oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668, wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie Panu lek. Krzysztofowi Bartkowiakowi stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę niezwykle wartość przedstawionych w pracy doktorskiej wyników oraz ich implikacje kliniczne składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej pana lek. Krzysztofa Bartkowiaka.

Wrocław, 12.05.2025 r.

Prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów