



Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

Olsztyn, 30.04.2025

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk w *dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu*
w *dyscyplinie nauki o medycynie*,
przedłożonej przez lekarza **KRZYSZTOFA BARTKOWIAKA**,
zatytułowanej „**ROLA SYGNALIZACJI VEGF/VEGFR-2 W REGULACJI ODPOWIEDZI**
ANGIOGENNEJ ŚRÓDBŁONKA I PRZEPUSZCZALNOŚCI MIKRONACZYŃ W MIOKARDIUM W
MYSIM MODELU ZESPOŁU METABOLICZNEGO.”

Recenzja przygotowana została na zlecenie Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Pani prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. **Marty Strugi** (w oparciu o pismo RDNM/D/111/2025 z dnia 23.04.2025 r.).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lekarza Krzysztofa Bartkowiaka została wykonana w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem dr hab. n. med. Justyny Niderli-Bielińskiej.

Rozprawa doktorska została napisana w układzie typowej kompilacji dwu oryginalnych publikacji, (których Krzysztof Bartkowiak jest pierwszym Autorem) oraz „materiałów dodatkowych”, w skład których na 70 stronach rozprawy Autor włączył szereg klarownie zarysowanych rozdziałów i podrozdziałów kompilacji, w tym: Słowa kluczowe, Źródła finansowania, Podziękowania, Wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora, Spis treści, Listę skrótów używanych w tekście rozprawy, Streszczenia polsko- oraz angielskojęzyczne, Wprowadzenie, Założenia i cel pracy, autorskie komentarze dyskutujące skrótowo założenia i wyniki włączonych do kompilacji publikacji oryginalnych, Podsumowanie i wnioski, kopie pisemnych oświadczeń Współautorów zamieszczonych publikacji, jasno wskazujące na wiodącą rolę Doktoranta w planowaniu, przeprowadzeniu i publikacji wyników badań leżących u podstaw





Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

przedstawionych do oceny artykułów naukowych oraz, w ostatnim z podrozdziałów rozprawy, użyte w dysertacji pozycje piśmiennictwa, do których Autor odwoływał się we Wprowadzeniu.

Tematyka rozprawy doktorskiej obejmuje zagadnienia z zakresu badań nad molekularnymi mechanizmami rozwijającej się dysfunkcji komórek śródbłónka mikronaczyń mięśnia sercowego oraz zaburzeń angiogenezy w narządzie dotkniętym rozwijającym się i utrwalonym zespołem metabolicznym. Należy podkreślić, iż zagadnienia opisywane w przedłożonej do oceny rozprawie dotyczą zjawisk o potencjalnie bardzo dużym znaczeniu zarówno dla rozwoju diagnostyki towarzyszących zespołowi metabolicznemu powikłań kardiologicznych, zrozumieniu dynamiki ich etiopatogenezy, jak i w przyszłości, dla stworzenia innowacyjnych protokołów terapeutycznych, pozwalających w sposób zindywidualizowany i celowy zapobiegać progresji tych zmian. Aczkolwiek bezpośrednie „przełożenie” wyników, uzyskanych w trakcie prowadzonych przez Doktoranta badań, na organizm człowieka jest z oczywistych względów niemożliwe, przedstawione wyniki stanowią swoisty kamień milowy w poszerzaniu naszej wiedzy o mechanizmach patologicznych, mogących wchodzić w niepożądane interakcje z układami regulującymi homeostazę serca u osób otyłych, u których rozwija się zespół metaboliczny.

Swoistą prolegomeną treści zawartych w dalszej części rozprawy są Streszczenia (polsko- i angielskojęzyczne). Na podkreślenie zasługuje zwięzły, przejrzysty sposób przedstawienia założeń, wyników oraz ich dyskusji, pozwalający bez problemów podążać tropem dywagacji Autora, zawartych w dalszych częściach dysertacji. Co prawda umieszczenie streszczeń na samym początku rozprawy odrobinę „odziera z tajemniczości” dalsze treści dysertacji, pozbawiając Czytelnika przyjemności „towarzyszenia” Autorowi w jego drodze uzasadniania, planowania i analizy uzyskanych wyników, jest to jednak uwaga *stricte* kosmetyczna, nie wpływająca w żaden sposób na merytoryczną wartość przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej.

We Wprowadzeniu Doktorant w sposób bardzo klarowny i wyczerpujący wprowadza Czytelnika w tematykę swoich badań, poczynając od przypomnienia czym jest zespół metaboliczny, jakie niesie ze sobą niebezpieczeństwa dla zdrowia i życia dotkniętych nim osób, przedstawiając (i uzasadniając) wybór modelu zwierzęcego, użytego w prowadzonych badaniach, przechodząc następnie do bardziej szczegółowych aspektów zmian patologicznych śródbłónka naczyniowego oraz znaczenia i ewentualnych, związanych z





Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

rozwojem zespołu metabolicznego, zaburzeń jednej z osi regulacyjnych angiogenezy, układu VEGF – receptor(y) tego czynnika troficznego. Należy podkreślić, iż ostatnie zagadnienia, aczkolwiek niezwykle skomplikowane, zostały przedstawione i opisane w sposób zasługujący na pochwałę. Każdy z podrozdziałów zawiera w sobie wystarczającą ilość danych, by Czytelnik, jeżeli połączy lekturę Wprowadzenia z zapoznaniem się z treściami załączonych publikacji oryginalnych, pozyskał wiedzę pozwalającą na pełne zrozumienie przedstawianych problemów.

Konstruując przedstawioną do oceny kompilację prac naukowych, Doktorant postawił przed sobą cztery jasno zarysowane cele:

- i) Jak zmienia się gęstość naczyń krwionośnych oraz ultrastruktura śródbłónka w sercach myszy z zespołem metabolicznym?
- ii) Czy i do jakich zmian dochodzi w poziomach ekspresji mRNA kodujących wybrane białka wchodzące w skład głównych kaskad sygnałowych, związanych z osią VEGF/VEGFR-2 w izolowanych komórkach śródbłónka naczyń serca myszy db/db?
- iii) Jak zmienia się lokalizacja i „gęstość ekspresji” receptora VEGFR-2 i VE-kadheryny w śródbłónku naczyń mikrokrążenia sercowego u myszy db/db?
- iv) Czy potencjalne zmiany ekspresji wybranych mRNA dla białek wchodzących w skład głównych kaskad sygnałowych, związanych z osią VEGF/VEGFR-2, będą miały wpływ na odpowiedź angiogenną śródbłónka myszy db/db?

Należy raz jeszcze podkreślić, iż wszystkie zakładane cele udało się osiągnąć w sposób wręcz pokazowy. Lektura i analiza rozważań Doktoranta, zawartych w podrozdziałach dysertacji, wspólnie z treścią dołączonych do rozprawy publikacji oryginalnych, biorąc pod uwagę treść, sposób poprowadzenia narracji oraz dobór materiałów ilustracyjnych, sam w sobie wypełnia wymogi pracy przeglądowej, doskonale wprowadzającej Czytelnika w tajniki tych, jakże skomplikowanych, zagadnień.

Na podkreślenie, po raz kolejny, zasługuje zwięzły, przejrzysty sposób przedstawienia swoistego *synopsis* uzyskanych wyników dysertacji w postaci ośmiu logicznych sformułowań, na bazie których Doktorant wyciągnął pięć podsumowujących rozprawę wniosków. Oddają one w pełni istotę uzyskanych wyników.





Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

wskazując jednocześnie kierunki ewentualnych dalszych badań nad procesami dekompozycji czynnościowej tkanek serca w przebiegu zespołu metabolicznego.

Piśmiennictwo wykorzystane w ocenianej rozprawie obejmuje 52 pozycje, doskonale dobrane pod kątem ich istotności dla omawianych w odniesieniu do nich zagadnień.

Podsumowując, miałem niewątpliwą przyjemność oceniać kompilację prac oryginalnych oraz przemysłów Doktoranta, stanowiących łącznie elegancko zaprojektowaną i niezwykle sprawnie napisaną rozprawę doktorską, koncentrującą się na wskazaniu mechanizmów leżących u podstaw niezwykle istotnych procesów zachowania się komórek śródbłonna mikronaczyń *myocardium* w sercu myszy cierpiących na zespół metaboliczny. Oceniana rozprawa dostarcza na tyle dużo istotnych danych, pozwalających na planowanie dalszych badań, iż można żywić nadzieję, że w niedalekiej przyszłości znajdziemy sposób na „kliniczne wykorzystanie” opisywanych w niej zjawisk.

Z obowiązku recenzenta muszę, jednakże, wskazać na nieliczne błędy redakcyjne, które wkrały się w tekst rozprawy:

Strona tytułowa: data obrony przedstawionej rozprawy – jest 2024, powinno być 2025

Strony 7 i 8: w angielskojęzyczne rozwinięcia szeregu przedstawionych akronimów wkrały się błędy literowe:

FOXO1, FOXO3a – jest „forhead”, powinno być „forkhead”,

IDF – jest „Internation”, powinno być „International”,

NFAT – jest “nuclear factor od activated T-cells”, powinno być “NFAT – nuclear factor of activated T-cells”,

PTEN – jest “phosphatase and tensin homog deleted on chromosome ten”, powinno być “PTEN – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten”

ZDF – jest „Zucker Diabetic fatty Rat (szczurzy model cukrzycy)”, sugeruję dookreślenie klinicznego typu cukrzycy, badanego w tym modelu zwierzęcy: ZDF – Zucker Diabetic Fatty Rat (szczurzy model cukrzycy typu 2);

Strona 9, wiersze 4-6 od dołu – w zdaniu „Ultrastrukturę komórek śródbłonna w miokardium, ze szczególnym uwzględnieniem połączeń między komórkami śródbłonna i liczebności pęcherzyków transcytotycznych oceniano w transmisyjnym mikroskopie elektronowym.” sugeruję dodanie słowa





Prof. dr hab. Mariusz Majewski, prof. zw.

„naczyniach”, by doprecyzować opis: „Ultrastrukturę komórek śródbłónka w naczyniach miokardium, ze szczególnym uwzględnieniem połączeń między komórkami śródbłónka i liczebnością pęcherzyków transcytotycznych oceniano w transmisyjnym mikroskopie elektronowym.”;

Strona 15, śródtytuł 4.3 – jest „Myszy db/db z mutacją spontaniczną dla receptora leptyny”, sugeruję zmianę na „Myszy db/db z mutacją spontaniczną receptora leptyny”;

Strona 15, wiersz 7 od dołu – jest „... zależnych od leptyny zachodzą również na poziomie komórkowych.”, powinno być „... zależnych od leptyny zachodzą również na poziomie komórkowym.”;

Chciałbym w tym miejscu raz jeszcze podkreślić, iż wskazane błędy redakcyjne w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej.

WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Krzysztofa Bartkowiaka wnosi znaczący wkład teoretyczny i praktyczny w rozwój nauk medycznych. Wykonana praca o bogatej podbudowie teoretyczno-eksperymentalnej dowodzi, że jej Autor potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe i rozwiązywać złożone problemy teoretyczne i eksperymentalne. Ze względu na wagę podjętego w rozprawie problemu badawczego i znaczenie wyników badań zarówno dla nauk podstawowych jak i w przyszłości, dla praktyki, a przede wszystkim na pozytywną ocenę wartości merytorycznej i metodologicznej rozprawy doktorskiej, stwierdzam, iż *oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)*. W oparciu o powyższe wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej rza Krzysztofa Bartkowiaka do dalszych etapów postępowania.

