



Akceptuję
[Signature]

Lublin, 20.06.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej

na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pani lek. Ewie Sikorskiej z Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pt. „Rola czynników neuroprotektoryjnych w patogenezie wybranych chorób oczu” wykonanej pod kierunkiem Promotora Prof. dr hab. n. med. Agnieszki Cudnoch-Jędrzejewskiej oraz Promotora pomocniczego Dr n. med. Kai Kasarełło.

Uzasadnienie podjęcia tematu badawczego

Choroby neurodegeneracyjne stanowią złożony problem kliniczny z uwagi na zróżnicowaną etiologię, niekorzystny przebieg choroby oraz wciąż ograniczone możliwości terapeutyczne. Heterogenną grupę wspomnianych zaburzeń stanowią choroby narządu wzroku związane z postępującą degradacją i upośledzeniem funkcji komórek nerwowych siatkówki oka, co może prowadzić do nieodwracalnych zmian w warstwie recepcyjnej oka, a w konsekwencji do ślepoty. U podłoża chorób neurodegeneracyjnych narządu wzroku leżą patologie rozwijające się bezpośrednio w obrębie gałki ocznej, np. jaskra wywołana wzrostem ciśnienia śródgałkowego, ale również choroby systemowe, takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze prowadzące do retinopatii. O dużym problemie epidemiologicznym i klinicznym retinopatii, może świadczyć choćby jej występowanie u nawet co czwartego chorego na cukrzycę, co szacunkowo prowadzi do utraty wzroku nawet u 400 000 ludzi rocznie na świecie - wyłącznie w przebiegu tej choroby metabolicznej. Niestety, obecne wyniki leczenia retinopatii są wciąż niezadowalające, co zmusza do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych.

Interesującą grupę czynników, które pełnią rolę neuroprotektoryjną dla komórek zwojowych siatkówki oka oraz mogących stanowić potencjalne zainteresowanie dla nowo

opracowywanych metod terapii chorób neurodegeneracyjnych neuronów siatkówki, w tym retinopatii są peptydy, takie jak BDNF czy NGF. Choć oba białka są już dobrze znane i zostały szeroko opisane w literaturze, to ich rola w patomechanizmie retinopatii pozostaje wciąż niejasna. W swojej pracy Doktorantka podjęła się oceny zmiany poziomu obu wspomnianych peptydów oraz próby wyjaśnienia ich roli w patogenezie chorób przebiegających z neurodegeneracją warstwy siatkówki oka – jaskry, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. **Z uwagi na nowatorskość podjętych badań**, które mogą nie tylko poszerzyć wiedzę na temat roli białek neuroprotektoryjnych w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych siatkówki oka, ale również mogą wykazywać potencjał aplikacyjny; **wybór problematyki badawczej uważam za ważny i dotyczący istotnego problemu klinicznego.**

Ocena formalna i merytoryczna pracy

Rozprawa doktorska Pani lek. Ewy Sikorskiej została przygotowana w postaci monografii składającej się ze 164 stron maszynopisu. Praca posiada typowy i prawidłowy układ dla tego typu opracowań, z uwzględnieniem rozdziałów, takich jak: Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Podsumowanie oraz Piśmiennictwo i Załączniki do pracy doktorskiej. Wspomniane rozdziały uzupełniono o wykaz zastosowanych w pracy skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i rycin. Na uwagę zasługuje umieszczenie w strukturze pracy osobnego, zwięzłego podrozdziału zatytułowanego „Ograniczenia badania” oraz podrozdziału „Dalszy kierunek badań” zawartego w Podsumowaniu - podkreśla to umiejętność Doktorantki do właściwej interpretacji przeprowadzonych eksperymentów oraz wyciągania krytycznych wniosków również wobec wyników własnych badań, co jest ważnym dowodem dojrzałości naukowej. Praca doktorska została wzbogacona o 16 tabel oraz 46 rycin, które umożliwiają zapoznanie się z kolejnymi rozdziałami opracowania i są prawidłowo cytowane w tekście. Bibliografia liczy 287 pozycji, wśród których zdecydowanie przeważają pozycje anglojęzyczne z ostatnich 10 lat.

W zwięzłym wstępie czytelnik zostaje stopniowo wprowadzony we właściwą tematykę badawczą pracy. Poza omówieniem budowy narządu wzroku, chorób neurodegeneracyjnych oraz ocenianych w pracy peptydów neuroprotektoryjnych, znajduje się tam również ciekawy podrozdział dotyczący omówienia modeli zwierzęcych jaskry, nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy. Umożliwia to lepsze zapoznanie się i zrozumienie metodyki wykorzystanej na potrzeby niniejszej pracy. W pracy postawiono główny cel

badawczy jakim była ocena zmiany poziomu białek neuroprotektoryjnych BDNF i NGF oraz wyjaśnienie ich potencjalnej roli w patogenezie chorób przebiegających z neurodegeneracją siatkówki. Cel główny uzupełniono o pięć celów szczegółowych, m.in. ocenę zmian histopatologicznych siatkówki w badanych modelach zwierzęcych czy ocenę immunoenzymatyczną poziomu białek neuroprotektoryjnych zarówno w gałkach ocznych jak i surowicy wyżej wspomnianych. Ważny rozdział pracy stanowią materiały i metody, w których Doktorantka szczegółowo opisuje wykorzystane modele zwierzęce, schemat prowadzonych badań, badania przeżyciowe, analizę histologiczną i immunoenzymatyczną tkanek pobranych od zwierząt oraz analizę statystyczną. Na pochwałę zasługuje umieszczenie w tym rozdziale zdjęć własnych, obrazujących niektóre z kluczowych eksperymentów, np. pomiaru ciśnienia śródgałkowego czy pomiar glikemii u zwierząt doświadczalnych.

W rozdziale wyniki Pani lek. Ewa Sikorska przedstawiła rezultaty przeprowadzonych eksperymentów, ilustrując je również w postaci rycin przedstawiających zdjęcia dna oka czy preparatów histologicznych siatkówki. Prezentowane wyniki podkreślają żmudność i czasochłonność procedur prowadzących do ich uzyskania oraz umiejętności wykorzystania zróżnicowanego warsztatu naukowego. Wyniki omówiono i skonfrontowano z literaturą naukową w rozdziale Dyskusja, która została napisana w sposób przejrzysty i konsekwentny, a lepsze zapoznanie się z jej treścią umożliwił jej podział na podrozdziały odnoszące się do poszczególnych etapów badawczych. Na podstawie analizy wyników badań sformułowano, m.in. następujące wnioski z pracy:

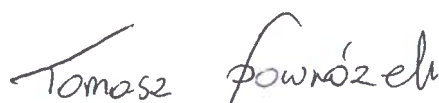
- U myszy z jaskrą obserwowano zmiany świadczące o procesach neurodegeneracyjnych siatkówki
- W badanych modelach zwierzęcych zaobserwowano zmiany poziomu BDNF i NGF w tkankach co wskazuje na udział tych białek w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych siatkówki
- poziom BDNF i NGF w przebiegu badanych chorób neurodegeneracyjnych siatkówki wydaje się być zmienny i zależny od etapu rozwoju choroby. Zmiany poziomu białek neuroprotektoryjnych w tkankach mogą w przyszłości zostać być może użyte jako potencjalne biomarkery wczesnego stadium rozwoju choroby

Wniosek końcowy

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. Ewy Sikorskiej, pt. „Rola czynników neuroprotekcyjnych w patogenezie wybranych chorób oczu” spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora w dyscyplinie nauki medyczne określone w obecnie obowiązujących aktach prawnych (art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 1668)). **Wnioskuje zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani lek. Ewy Sikorskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.**

Z uwagi na złożoność wykorzystanej metodyki badawczej, wielowymiarowość prowadzonych badań, uzyskania ważnych wyników poznawczych istotnie poszerzających aktualny stan wiedzy oraz potencjalną aplikacyjność wyników pozwalam sobie zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani lek. Ewy Sikorskiej.

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka
20-080 Lublin, ul. Radziwillowska 11
Tel: 81 448-60-80, fax: 81 448-60-96



Dr hab. n. med. Tomasz Powrózek, prof. UM

Zakład Fizjologii Człowieka, Katedra Nauk Przedklinicznych

Uniwersytet Medyczny w Lublinie