



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej

ul. Rokietnicka 3
60-806 Poznań

tel. 61 641 83 03
www.ckdm.ump.edu.pl
blazejr@ump.edu.pl

Poznań, dn. 05.09.2024

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Kornelii Sałagi-Zaleskiej

„Modyfikacja funkcji nerek przez suraminę w doświadczalnie wywołanej cukrzycy typu 1”

Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych.

Recenzję opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez Radę Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Powierzona mi do recenzji praca była realizowana w Zakładzie Chemii Klinicznej Katedry Analitiky Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Maciej Jankowski.

Na dostarczone materiały składa się rozprawa doktorska prezentująca wyniki zebrane i opublikowane w dwóch pracach oryginalnych (w latach 2021 i 2023) oraz wyniki, które nie zostały jeszcze opublikowane. Łączny współczynnik IF za publikacje to nieco ponad 13 przy punktacji MNiSW=240. Wnioskując z tematyki obszaru badawczego, praca była finansowana ze środków zewnętrznych pozyskanych w wyniku konkursów.

1. Znaczenie podjętych badań i realizowany problem naukowy

Tematyka pracy dotyczy zagadnień związanych z cukrzycą typu 1. Precyzyjniej, prace badawcze i w konsekwencji rozprawa dotyczy oceny wpływu suraminy na funkcję nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 i rozwoju nefropatii cukrzycowej. Cel pracy jest konsekwentnie

realizowany zgodnie z planem i adekwatnym zakresem badań. W konsekwencji Doktorantka wykazała aktywność biologiczną suraminy w kontekście sekrecyjnym i przeciwzapalnym. Podjęła także skuteczną próbę określenia roli suraminy w patogenezie nefropatii cukrzycowej. Co warte podkreślenia, badania te doprowadziły do wniosków mogących skutkować praktycznym wykorzystaniem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych uEVs jako potencjalnych markerów uszkodzenia nerek. Dodatkowo, Doktorantka wykazała ich potencjał diagnostyczny ale i terapeutyczny. Statystyki odnoszące się do cukrzycy typu 1 oraz wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne w pełni uzasadniają podjęcie przedmiotowego tematu.

Doktorantka brała aktywny udział w 3 konferencjach naukowych, była kierownikiem projektu PRELUDIUM i wykonawcą w projekcie OPUS. Sama praca powstawała we współpracy z dwiema jednostkami zewnętrznymi. Na badania uzyskano stosowną zgodę Komisji do spraw badań na zwierzętach i materiale ludzkim.

2. Ocena merytoryczna

Praca koncentruje się na zagadnieniach związanych z cukrzycą typu 1 co w pełni uzasadnia skupienie się we wprowadzeniu na aspektach związanych z epidemiologią, patogenezą i obrazem klinicznym schorzenia. Jak Doktorantka trafnie zauważa, choroba ta ma ewidentne powiązania z metabolizmem, który również został precyzyjnie opisany. Doktorantka definiuje również ścieżki sygnałowe uczestniczące w regulacji aktywności receptorów purynowych. Poddany badaniu aktywny biologicznie związek, jakim jest suramina, został opisany w zakresie historii odkrycia i badań, roli jako leku, efektów działania, a także udziału w odpowiedzi na infekcje wirusowe. Precyzyjnie został również opisany aspekt markerów zaburzeń funkcji nerek z uwzględnieniem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, w tym egzosomów. Co warte podkreślenia, Doktorantka dokonała przeglądu i charakterystyki metod identyfikacji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych z uwzględnieniem ich zalet i ograniczeń. W sposób szczególny opisana została metoda NTA w połączeniu ze znakowaniem fluoroforami.

Cel pracy został jasno zdefiniowany w zakresie celu głównego jak i szczegółowych.

Dział materiały i metody został opisany w sposób dość pobieżny. Trudno znaleźć w nim kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, co czyni ten fragment nieco ubogim. Trudno też znaleźć informację o osobach chorych w zakresie rozległości czy zaawansowania dysfunkcji nerek. Nie podano również czy w badania włączona była grupa osób kontrolnych/zdrowych.

Podobnie, nie podano metodyki do metody immunoidentyfikacji. Co prawda metoda ta (podobnie jak opis innych metod i charakterystyka grup badanych) jest opisana



w publikacji/publikacjach ale te dysproporcje pomiędzy bogatymi opisami jednych, a ubogimi opisami innych metod pozostawiają pewien niedosyt.

W kwestii terminologii, w ocenie recenzenta, nie można nazwać analizy poziomu białek w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych analizą ekspresji białek w tych strukturach (Rozdział 11.5).

Wyniki i dyskusja dotyczą badań na szczurach w zakresie identyfikacji nukleotydów i receptora P2X7. Realizacja celów badawczych opiera się na identyfikacji markerów uszkodzenia kłębuszków i kanalików nerkowych, identyfikacji markerów stresu oksydacyjnego w moczu. Dotyczy to również oceny białka KIM-1, a także wydalania elektrolitów z moczem. I wreszcie obszar badań dotyczy wpływu suraminy na wydalanie uEVs z moczem. I tu ponownie pojawia się wątpliwość terminologii w zakresie analizy ekspresji podocyny i nefryny w uEVs.

Uzyskane wyniki doprowadzają do wniosków wskazujących, że suramina jest aktywna biologicznie w zakresie udziału w procesie regeneracji komórek kanalikowych i może działać protekcyjnie w kontekście nefropatii cukrzycowej. Te wnioski wypływają głównie z pracy nr 1. Z kolei praca nr 2 pozwala na wnioskowanie o potencjale diagnostycznym NTA w uEVs. Podsumowując, rozprawa to sprawne połączenie dwóch wątków analizowanych w poszczególnych publikacjach. Jedyne jej mankament to nieco uboga dyskusja.

3. Strona formalna

Praca to 84 strony oraz załączone kopie dwóch publikacji naukowych Doktorantki. W obydwu pracach Doktorantka jest pierwszą autorką. Rozprawa została zaplanowana i napisana bardzo sprawnie, wzbogacona rycinami i tabelami. Częścią integralną rozprawy są dwa streszczenia, odpowiednio w języku polskim i angielskim. Bibliografia została przygotowana prawidłowo i obejmuje 134 publikacje w temacie; głównie z ostatnich 10 lat. Podsumowanie zawiera się w 6 dobrze skonstruowanych wnioskach.

4. Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska doskonale dokumentuje ogólną wiedzę teoretyczną Pani mgr Kornelii Sałagi-Zaleskiej ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Praca stanowi dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę. Stanowi też oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w pełni odpowiada wymogom pracy na stopień doktora określonym w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742) w sprawie trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim.



Powyższe wnioski upoważniają mnie do zwrócenia się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Pani mgr Kornelii Sałagi-Zaleskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Co więcej, ze względu na innowacyjny i aplikacyjny charakter pracy wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Z wyrazami szacunku,



Prof. dr hab. Błażej Rubiś