



UNIWERSYTET
WARSZAWSKI

Wydział Biologii
Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych
Zakład Cytologii



Warszawa, 12 maja 2026

RECENZJA

pracy doktorskiej Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj
„Wpływ wybranych inhibitorów epigenetycznych na aktywność ludzkich fibroblastów skórnych
oraz mezenchymalnych komórek stromalnych tkanki tłuszczowej w modelach *in vitro*”

wykonanej w Pracowni Inżynierii Tkankowej i Medycyny Regeneracyjnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Michała Pikuły
oraz dr inż. Mileny Deptuły

Tematyka i struktura pracy doktorskiej

Recenzowana praca doktorska Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj dotyczyła określenia wpływu wybranych 7, a w głównej części pracy doktorskiej 2 związków epigenetycznych na właściwości fibroblastów oraz mezenchymalnych komórek stromalnych pochodzących z tkanki tłuszczowej (AD-MSK), korzystnych z punktu widzenia poprawy gojenia ran. Zagadnienie to jest aktualne i istotne zarówno pod względem poznawczym, jak i aplikacyjnym. W przeprowadzonych przez Panią mgr Małgorzatę Zawrzykraj badaniach jako model doświadczalny wykorzystane zostały komórki uzyskane od osób chorujących na cukrzycę, a także komórki kontrolne od osób niechorujących na cukrzycę. Łącznie analizie poddano materiał kliniczny uzyskany od 26 osób.

W pracy doktorskiej przedstawiono wyniki opublikowane w 1 pracy oryginalnej, a także opisy i wyniki innych doświadczeń, logicznie ze sobą powiązanych. Praca doktorska została przygotowana w języku polskim i składa się ze 135 stron. Zawiera 10 rozdziałów poprzedzonych streszczeniem rozprawy w języku polskim i angielskim, a także wykazem stosowanych skrótów oraz spisem rycin i tabel. Rozdział 10 stanowi publikacja w języku angielskim, której towarzyszą oświadczenia współautorów publikacji, a poprzedza go informacja o osiągnięciach naukowych Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj. Spis literatury liczy 224 pozycje. Zawartość pracy doktorskiej i podział treści są poprawne, a jej uzupełnieniem są 33 ryciny oraz 4 tabele.

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 42 203
e-mail: k.archacka@uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>

Wstęp stanowi znakomite wprowadzenie do pracy doktorskiej. Jest napisany w przejrzysty sposób i zawiera wyselekcjonowane informacje dotyczące głównych wątków pracy doktorskiej, tj. procesu gojenia ran z rozróżnieniem ran prawidłowo gojących się i przewlekłych, w tym ran pacjentów chorujących na cukrzycę, a następnie procesów biologicznych mających wpływ na przebieg gojenia się ran, tj. starzenia komórek, zmian epigenetycznych, po których przedstawiono charakterystykę związków epigenetycznych stosowanych w gojeniu ran. W dalszej części Wstępu przedstawione zostały informacje dotyczące charakterystyki AD-MSC, ich markerów, a także potencjału terapeutycznego. W tym fragmencie znajduje się zdanie słusznie wskazujące, że AD-MSC są multipotencjalne i mogą różnicować w komórki pochodzące z tego samego listka zarodkowego (tj. mezodermy), jednak dalej wymienione są m.in. hepatocyty oraz komórki nerwowe, które z tego listka nie pochodzą. W ostatniej części Wstępu zawarta jest charakterystyka fibroblastów, a także opis wybranych modeli i metod stosowanych do analizy wpływu związków pro-regeneracyjnych na komórki.

Lektura Wstępu nie pozostawia wątpliwości, że Pani mgr Małgorzata Zawrzykraj jest bardzo dobrze zorientowana w tematyce podjętej w pracy doktorskiej. W Rozdziale 2 i 3 przedstawiono odpowiednio Założenia i Cele pracy. W tej części zabrakło mi wskazania przykładowych hipotez weryfikowanych w ramach ocenianej pracy doktorskiej. Kolejna część, Materiały i metody, zawiera wszystkie niezbędne informacje przedstawione w przejrzysty sposób. Trudniejszą w odbiorze częścią pracy doktorskiej są Wyniki ze względu na powtarzające się w opisach słowa takie, jak 'wzrost', 'spadek', 'niższy/wyższy poziom' przy braku istotnych różnic statystycznych wyników. Przykładowo, na stronie 53 znajduje się zdanie „Dla fibroblastów pozyskanych od osób z cukrzycą zaobserwowano wzrost proliferacji w pasażu 5”. Niejasne jest, co jest punktem odniesienia dla tego wzrostu, zwłaszcza że na Rysunku 3 nie pokazano żadnej istotności statystycznej dla tej próbki (DM p5; test EdU fibroblasty). Niejasne dla mnie było także, dlaczego na Rysunku 5 przedstawione są tylko wyniki dla fibroblastów (ocena starzenia za pomocą testu kolorymetrycznego) skoro z Rysunku 4 wynika, że istotne różnice w liczbie komórek pozytywnych pod względem β -galaktozydazy stwierdzono dla AD-MSC, a nie fibroblastów. Kolejne moje pytanie dotyczy Rysunku 7 i 8 przedstawiających obwód i powierzchnię komórek, a więc parametry zależne od siebie. Dlaczego obwód fibroblastów w 10 pasażu spadł, a powierzchnia się powiększyła?

W części Wyniki przedstawione są dane dotyczące charakterystyki porównawczej fibroblastów i AD-MSC ze wskazaniem markerów charakterystycznych dla każdej z tych grup komórek (wyniki opublikowane), a następnie wyniki analizy proliferacji, starzenia, morfologii,

migracji i wydzielania wybranych czynników przez fibroblasty i AD-MSC pochodzące od osób zdrowych lub chorujących na cukrzycę. W tej części wyników znajduje się m.in. Rysunek 11C, którego opis wskazuje na wzrost ekspresji p53 w fibroblastach w pasażu 10, co nie jest zaznaczone jako różnica istotna statystycznie na wykresie. Po przedstawieniu wyników dla nietraktowanych komórek w dalszej części przedstawione są dane dla komórek hodowanych w obecności wybranych 7 związków epigenetycznych: AMG900, Lomeguatrib, ML324, GSK126, PH, LLY283, GSK132 analizowanych pod kątem ich wpływu na żywotność komórek i cytotoksyczność. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka wskazała 2 związki (ML324 oraz GSK126) do dalszych badań. W mojej opinii, w tym miejscu pracy doktorskiej (str. 69) korzystne byłoby zamieszczenie bardziej precyzyjnej informacji dotyczącej uzasadnienia wyboru w/w związków.

W ostatniej części Wyników zamieszczone są dane dotyczące oceny potencjału alergizującego w/w związków, ich wpływu na proliferację komórek, a także migrację, starzenie, morfologię i wydzielanie wybranych cytokin. Opis wyników dotyczących wpływu w/w związków na starzenie komórek sugeruje wystąpienie wielu efektów biologicznych, podczas gdy tylko jedna różnica była istotna statystycznie (str.73-76). Podobnie, stwierdzenia sugerujące występowanie różnych efektów po zastosowaniu ML324 oraz GSK125, ale wg informacji zamieszczonych w tekście lub na wykresach nieistotne statystycznie występują także w następnej części pracy doktorskiej, Dyskusji (np. str. 90). Bardzo dobrym elementem ocenianej pracy doktorskiej jest Podsumowanie, które w uporządkowany sposób prezentuje najważniejsze wyniki uzyskane podczas realizacji pracy.

Oryginalność pracy doktorskiej

W ocenianej pracy doktorskiej zamieszczono wyniki oryginalnych doświadczeń, logicznie zaplanowanych i składających się na ocenę wpływu wybranych 7, a następnie 2 związków epigenetycznych na właściwości fibroblastów i AD-MSC takie, jak zdolność do proliferacji, migracji, morfologię komórek, a także poziom wydzielanych przez nich cytokin czy starzenia. Do ich wykonania zastosowany został repertuar odpowiednio dobranych technik badawczych, od hodowli komórkowych przez analizy cytologiczne (np. ocena żywotności, morfologii, migracji komórek), a także cytometrię przepływową, scRNA-seq, analizę transkryptomiczną czy Luminex. Zamieszczone w pracy doktorskiej informacje na temat eksperymentów, ich przebiegu, metodologii, wyników i płynących z nich wniosków nie pozostawiają wątpliwości, że zostały samodzielnie przeprowadzone, zanalizowane i opisane przez Panią mgr Małgorzatą Zawrzykraj. Z informacji zawartych w pracy doktorskiej wynika, że składające się na nią doświadczenia zostały zrealizowane w ramach projektu

NCBiR TECHMATSTRATEG, część wyników została przedstawiona w publikacji o IF 7.3, w której Pani mgr Małgorzata Zawrzykraj jest jedną z trzech równorzędnych pierwszych autorek. O rozwoju naukowym Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj świadczy także to, że jest współautorką 14 innych publikacji naukowych, wymienionych na str. 133-135 pracy doktorskiej. W tym miejscu chciałabym zaznaczyć, że ułatwieniem byłoby wyróżnienie nazwiska Pani mgr Zawrzykraj wśród autorów każdej z prac.

Uwagi edytorskie i merytoryczne

Tę część recenzji zacznę od uwag edytorskich, których trudno uniknąć przy tak obszernym tekście. Niemniej, z obowiązku recenzentki zwracam uwagę na to, że w recenzowanej pracy doktorskiej zdarzają się błędy:

- (1) dotyczące pisowni nazwisk zakończonych na spółgłoskę, np. Parka (str. 17), Zuka (str. 22),
- (2) literówki, np. choroba Alzheimera (str. 26), mitomycyny (str. 31),
- (3) stylistyczne (np. Pozyskany materiał następnie jest poddawany izolacji komórek *albo* charakteryzujące się obecnością w poniżej 2% populacji komórek, str. 22; posiadają zaburzone procesy, str. 52),
- (4) medium to w języku polskim pożywka (str. 38 i inne).

Oprócz zamieszczonych wcześniej uwag i komentarzy merytorycznych dotyczących treści przedstawionych w ocenianej pracy doktorskiej chciałabym sformułować jedno pytanie do omówienia podczas obrony:

Który z testowanych czynników ma według Autorki większy potencjał do zastosowania i dlaczego? Tu prosiłabym o wskazanie wyników charakteryzujących się istotnością statystyczną, uzasadniających stanowisko Autorki.

Ocena końcowa

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdzające ogólną wiedzę teoretyczną Autorki, a także zawierające szereg wyników i płynących z nich wniosków. W związku z tym oceniam rozprawę doktorską pozytywnie. Atutem rozprawy jest podjęta oryginalna tematyka badawcza, a także kompleksowe analizy laboratoryjne przeprowadzone samodzielnie przez Autorkę. W związku z tym ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym

i nauce (Dz. U. z 2018 r.poz.1668 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Wniosek o wyróżnienie rozprawy

Z uwagi na znaczenie zagadnienia badawczego podjętego przez Panią mgr Małgorzatę Zawrzykraj w pracy doktorskiej, ważnego zarówno pod względem poznawczym, jak i potencjalnie aplikacyjnym, a także opublikowanie części wyników w renomowanym czasopiśmie międzynarodowym (IF 7.3) oraz pozostałym, dużym na tym etapie rozwoju naukowego dorobku wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Małgorzaty Zawrzykraj.