

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Marchwińskiej pt. "Ocena udziału receptora wapniowego w mechanizmach pośredniczących w sekrecji insuliny u szczura"



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Cukrzyca, głównie typu 1 i typu 2, oraz jej przewlekłe powikłania pozostają jednym z głównych problemów zdrowotnych i społeczno-ekonomicznych współczesnego świata. W Polsce liczba chorych na cukrzycę przekroczyła 3 mln, co stwarza liczne zadania dla systemu ochrony zdrowia. Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych cechujących się hiperglikemią wywoływaną przez dwa mechanizmy – niewystarczające wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki i oporność tkanek na działanie insuliny. Pomimo ogromnych postępów w diagnostyce i leczeniu cukrzycy, choroba ta cały czas pozostaje nieuleczalna, a postępowanie terapeutyczne ma na celu uzyskanie u chorych wyrównania metabolicznego i zmniejszanie ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań. Stąd, obok prowadzonych na szeroką skalę badań epidemiologicznych i klinicznych, bardzo ważne są badania podstawowe nad różnymi elementami patogenetyki cukrzycy, w tym nad mechanizmami wydzielania insuliny przez komórki β trzustki i jego regulacji.

W ten ostatni nurt badań wpisuje się praca doktorska Pani mgr inż. Aleksandry Marchwińskiej, oceniająca udział receptora wapniowego w mechanizmach pośredniczących w wydzielaniu insuliny u szczura. Przeprowadzone przez Doktorantkę eksperymenty na zwierzętach, polegające na pobudzaniu i hamowaniu aktywności receptora wapniowego oraz ocenie następowych zmian stężenia insuliny, glukozy i wapnia we krwi, były wg jej deklaracji po raz pierwszy przeprowadzonym badaniem *in vivo* stanowiącym kontynuację licznych wcześniej prowadzonych eksperymentów *in vitro*.

Przedłożona do recenzji praca doktorska liczy 43 strony, ma typowy układ i składa się z 7 rozdziałów: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Grupy doświadczalne, Wyniki, Dyskusja i Wnioski. Praca zawiera 3 tabele, 4 ryciny i 6 wykresów. Właściwie dobrane piśmiennictwo obejmuje 56 pozycji – publikacji naukowych; 20 pozycji (36%) pochodzi z ostatnich 10 lat.

We „Wstępie” Autorka zwięźle przedstawiła podstawowe informacje na temat cukrzycy i opisała mechanizmy wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Ta część „Wstępu” wydaje się nazbyt pobieżna, brakuje w niej opisu innych niż stężenie glukozy w treści jelitowej i płynie pozakomórkowym mechanizmów regulujących wydzielanie insuliny.

Wydział Lekarski

Katedra

Biochemii Klinicznej

ul. Kopernika 15a

PL 31-501 Kraków

tel. +4812 421 40 06

fax +4812 421 40 73

Ponadto zwracają uwagę nieścisłości, jak „... glukoza transportowana jest do mitochondrium, gdzie podlega szeregowi przemian w cyklu Krebsa...” (str. 13). Glukoza nie jest substratem cyklu Krebsa. W części „Wstępu” poświęconej receptorowi wapniowemu, w opisie kalcymimetyków (podrozdz. 1.3.2.1.) i kalcylityków (podrozdz. 1.3.2.2.), niepotrzebne wydaje się opisywanie ich działania na komórki przytarczyc i wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową, co jest dosyć odległe od tematyki pracy.

Cel pracy został sformułowany poprawnie, aczkolwiek nie było potrzebne podawanie w tym miejscu szczegółów metodycznych – określenia stosowanych w eksperymentach kalcymimetyka i kalcylityka.

W rozdziale „Materiały i metody” Doktorantka poprawnie, szczegółowo opisała postępowanie ze zwierzętami doświadczalnymi, przebieg eksperymentów oraz zastosowane odczynniki i metody analityczne. W odrębnym rozdziale „Grupy doświadczalne” Autorka dokładnie opisała podział badanych szczurów na grupy, zależnie od stosowania kalcymimetyku, kalcylityku i obciążenia glukozą. W tym miejscu zwraca uwagę mała liczba zwierząt w badanych grupach, szczególnie w grupie 1: R-568 (n=4), co z pewnością miało wpływ na opracowanie statystyczne wyników.

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów, zgodnie z którymi pobudzenie aktywności receptora wapniowego powodowało zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, a blokowanie tego receptora powodowało zmniejszenie wydzielania insuliny i wzrost stężenia glukozy we krwi, Doktorantka przedstawiła dokładnie i przejrzysto w tekście oraz w tabelach i na wykresach, aczkolwiek czterokrotne powtórzenie informacji, czym jest „ Δ glukozy” nie było konieczne.

W „Dyskusji” Doktorantka poprawnie przedstawiła uzyskane wyniki konfrontując je z publikowanymi danymi uzyskanymi w badaniach *in vitro*. Za błąd redakcyjny o pewnym znaczeniu merytorycznym można uznać kolejność przedstawianych przez Autorkę wyników przeprowadzonych eksperymentów, jak „Aktywacja CaR za pomocą kalcymimetyka R-568 zmniejsza stężenie glukozy we krwi czemu towarzyszy zwiększone wydzielanie insuliny u szczurów.” (str. 35) i podobne zdania w innych miejscach – zmniejszenie stężenia glukozy można uznać za następstwo zwiększonego wydzielania insuliny i *vice versa*.

W dyskusji brakuje oceny możliwego znaczenia uzyskanych wyników w praktyce klinicznej. Wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki jest punktem uchwytu dla leków hipoglikemizujących, zatem uzyskane przez Doktorantkę wyniki powinny być przedyskutowane również w tym kontekście, zwłaszcza że we „Wstępie” jest mowa o klinicznym wykorzystaniu kalcymimetyków i kalcylityków.

We „Wnioskach” Doktorantka zawarła poprawne podsumowanie „Dyskusji”.

Z obowiązku recenzenta należy wskazać także błędy gramatyczne i literowe w tekście dysertacji.

Podsumowując, dysertację mgr inż. Aleksandry Marchwińskiej należy uznać za udokumentowanie interesującego projektu naukowo-badawczego w obszarze szeroko prowadzonych badań nad patogenezą cukrzycy, w tym nad wydzielaniem insuliny przez komórki β trzustki. Warto podkreślić, że realizując swój projekt Doktorantka kompetentnie posługiwała się skomplikowanym warsztatem badawczym. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki mogą stanowić podstawę dalszych badań w tym obszarze, które mogą nabrać znaczenia klinicznego. Przedstawione powyżej uwagi, poza jedną merytoryczną, mają głównie charakter redakcyjny i nie wpływają na ocenę wartości naukowej pracy.

Dysertacja mgr inż. Aleksandry Marchwińskiej spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595) z późniejszymi zmianami oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora sztuki (Dz. U. z 2018. poz. 261), w związku z czym zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o nadanie mgr inż. Aleksandrze Marchwińskiej stopnia doktora nauk farmaceutycznych.



Prof. dr hab. n. med. Bogdan Solnica
Kierownik Katedry Biochemii Klinicznej
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kraków, 17.09.2020.