



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych
Zakład Cytologii
dr hab. Edyta Brzóska-Wójtowicz, prof. ucz.



Recenzja rozprawy doktorskiej

Imię i nazwisko kandydata: Malwina Sołtysiak

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena cytoprotekcyjnego działania β -escyny przed szkodliwym wpływem dymu tytoniowego na drogi oddechowe”

Promotorka: dr hab. n. med. Magdalena Paplińska-Goryca

Recenzentka: dr hab. Edyta Brzóska-Wójtowicz

1. Tematyka rozprawy

Praca dotyczy oceny ochronnego działania β -escyny, naturalnego związku roślinnego ekstrahowanego z nasion kasztanowca zwyczajnego, w kontekście szkodliwego wpływu dymu papierosowego na układ oddechowy człowieka. Palenie tytoniu, które pozostaje jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie, prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w drogach oddechowych. Jednymi z najistotniejszych toksycznych składników dymu tytoniowego są aldehydy, które uszkadzają komórki nabłonka oddechowego, inicjują reakcję zapalną oraz sprzyjają powstawaniu mutacji i rozwojowi chorób, w tym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W swojej pracy Autorka założyła, że β -escyna, znana ze swoich właściwości przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych, może dodatkowo aktywować enzym dehydrogenazę aldehydową (ALDH), który odpowiada za neutralizację toksycznych aldehydów powstających w wyniku palenia tytoniu. Celem rozprawy było więc zbadanie, czy β -escyna może działać cytoprotekcyjnie i przeciwzapalnie na drogi oddechowe narażone na działanie dymu papierosowego. Badania składały się z dwóch części: eksperymentów *in vitro* oraz *in vivo*.

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 42 203, faks: 22 55 42 202
e-mail: e.brzoska-wojt@uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>

W części in vitro oceniano wpływ β -escyny na żywotność komórek nabłonka jamy nosa zdrowych ochotników, ich uszkodzenia DNA, aktywność enzymatyczną ALDH i ekspresję genów kodujących jego izoformy. Komórki nabłonka błony śluzowej nosa poddawano działaniu ekstraktu dymu tytoniowego z dodatkiem β -escyny lub bez niej. Wyniki wykazały, że β -escyna istotnie zmniejsza cytotoksyczność i liczbę uszkodzeń DNA indukowanych przez toksyny dymu tytoniowego, jednocześnie zwiększając ekspresję genów ALDH i jej aktywność.

W części in vivo przeprowadzono pilotażowe badanie suplementacji β -escyną w połączeniu z ekstraktem z owoców aronii u palaczy tytoniu. Oceniano w nim zmiany w stanie zapalnym i potencjale antyoksydacyjnym w drogach oddechowych. Siedmiodniowe stosowanie preparatu z β -escyną i aronią skutkowało istotnym zmniejszeniem liczby neutrofili w płwocinie indukowanej palaczy, co świadczy o zmniejszeniu stanu zapalnego, oraz wzrostem zdolności antyoksydacyjnej materiału biologicznego.

Wyniki pracy wskazują, że β -escyna może być skutecznym środkiem ograniczającym negatywne skutki narażenia na dym tytoniowy, wykazując działanie ochronne na komórki nabłonka dróg oddechowych i zwiększając mechanizmy detoksykacyjne organizmu.

2. Wiedza kandydatki

Rozprawa doktorska prezentuje rozległą i szczegółową wiedzę Autorki w zakresie biologicznych mechanizmów działania aldehydów i stresu oksydacyjnego, patofizjologii uszkodzeń dróg oddechowych wywołanych paleniem tytoniu oraz farmakologicznych i biochemicznych właściwości β -escyny. W rozdziale wstępnym oraz omówieniu wyników autorka wykazuje znajomość literatury przedmiotu, w tym najnowszych doniesień o roli ALDH w ochronie komórek nabłonkowych. Wyniki wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały zawarte w dwóch pracach oryginalnych: 1) „ β -escin activates ALDH and prevents cigarette smoke-induced cell death” *Biomedicine & Pharmacotherapy*(2024); 2) “ β -Escin and Chokeberry Fruit Extract Supplementation in Smokers as Potential anti-Inflammatory Protection—a Pilot Proof-of-Concept Study” *Journal of Medicinal Food*, Short Communication (2024); w których pani mgr malwina Sołtysiak jest pierwszą autorką. Pierwsza praca dotyczy oceny wpływu β -escyny na żywotność komórek nabłonka błony śluzowej nosa oraz uszkodzenia DNA komórek eksponowanych na CSE oraz analizy wpływu β -escyny na aktywność ALDH oraz ekspresję mRNA izoform ALDH w komórkach nabłonka błony śluzowej nosa stymulowanych CSE. Druga praca obejmowała ocenę działania β -escyny na aktywność ALDH w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) zdrowych niepalących osób w warunkach in vitro i in vivo oraz analizę wpływu tygodniowej suplementacji preparatem zawierającym β -escynę i ekstrakt z owoców aronii na procesy zapalne

i stres oksydacyjny w drogach oddechowych palaczy tytoniu. Przedstawione wyniki, podsumowanie prac oryginalnych i wnioski świadczą o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej Autorki.

3. Samodzielność kandydatki

Na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy oraz oświadczeń Autorki i współautorów, a także opisu udziału poszczególnych współautorów w powstanie publikacji oryginalnych stwierdzam, że pani Malwina Sołtysiak wykazała się wysokim stopniem samodzielności w planowaniu i realizacji badań naukowych. Udział Autorki w pracach oryginalnych to odpowiednio 35% i 55%. Pani mgr Malwina Sołtysiak przeprowadzała eksperymenty, opracowywała metodologię, zbierała dane oraz była odpowiedzialna za napisanie pierwotnego szkicu oryginalnych manuskryptów. Autorka prowadziła prace uwzględniające modele komórkowe oraz pilotażowe badanie kliniczne, co wymagało dużej inicjatywy i umiejętności organizacyjnych. Dobór metod badawczych, analiz statystycznych oraz interpretacja wyników zostały przeprowadzone w bardzo klarowny sposób. Zaprezentowane wyniki są spójne i kompleksowe. Zgromadzony materiał eksperymentalny jest obszerny i wieloaspektowy, a publikacje w recenzowanych czasopismach potwierdzają wysoki poziom kompetencji Autorki.

4. Oryginalność rozprawy

Rozprawa doktorska zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest zbadanie potencjalnego zastosowania β -escyny jako środka chroniącego nabłonek dróg oddechowych przed cytotoksycznością i stresem oksydacyjnym indukowanym przez dym tytoniowy. Autorka wykazała działanie β -escyny na aktywację ALDH oraz jej efekt ochronny wobec uszkodzeń DNA. Nowatorskie jest również zaproponowanie suplementacji β -escyną w pilotażowym badaniu klinicznym, które stanowi krok w kierunku potencjalnego zastosowania wyników badań w profilaktyce zdrowotnej palaczy tytoniu. Wyniki pracy nie tylko poszerzają wiedzę o właściwościach β -escyny, ale także mogą stać się podstawą dalszych badań oraz rozwoju nowych strategii w chorobach odtytoniowych.

5. Pytania

1. Jakie mechanizmy mogą odpowiadać za selektywną regulację ekspresji poszczególnych izoform dehydrogenazy aldehydowej obserwowaną w hodowlach komórkowych traktowanych β -escyną i/lub dymem tytoniowym?
2. Czy istnieją dane na temat przewlekłej suplementacji β -escyną?

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 41 104, faks: 22 55 41 106
e-mail: e.brzoska-wojt@uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>

3. Czy są dane na temat porównania β -escyny z innymi aktywatorami ALDH, takimi jak na przykład Alda-1? Alda-1 jest aktywatorem dehydrogenazy aldehydowej szeroko badanym w kontekście: zmniejszania uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu zawału, w mysich modelach stwardnienia rozsianego, działania hepatoprotekcyjnego w uszkodzeniach wątroby i leczenia alkoholowej choroby wątroby.
4. Czy widzi Pani potencjalne zastosowanie β -escyny w ochronie innych narządów narażonych na aldehydy, np. wątroby?
5. Czy β -escyna może wchodzić w interakcje z lekami metabolizowanymi przez dehydrogenazę aldehydową np. cyklofosfamidem?

6. Ocena końcowa:

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska pani **Malwiny Sołtysiak** 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 Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani **Malwiny Sołtysiak** do dalszych etapów postępowania ws. nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

dr hab. Edyta Brzoska-Wójtowicz, prof. ucz.

UNIWERSYTET WARSZAWSKI
WYDZIAŁ BIOLOGII
INSTYTUT BIOLOGII ROZWOJU
I NAUK BIOMEDYCZNYCH
ZAKŁAD CYTOLOGII
02-096 Warszawa, ul. Miecznikowa 1
tel. (48 22) 55 41 104, fax (48 22) 55 42 202

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 41 104, faks: 22 55 41 106
e-mail: e.brzoska-wojt@uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>