

aleksandra *Karol*

Poznań, 21.07.2025 r.

Prof. dr hab. med. Aleksandra Araszkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lek. Damiana Sierko

pt. „Wpływ wybranych parametrów na metabolizm ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych oraz ich potencjał regeneracyjny w terapii leczenia ran”

Promotor: dr hab. n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska, prof. CMKP
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska lek. Damiana Sierko pt. „Wpływ wybranych parametrów na metabolizm ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych oraz ich potencjał regeneracyjny w terapii leczenia ran” porusza aktualne i istotne zagadnienie z pogranicza medycyny regeneracyjnej i diabetologii. Przedstawione badania wchodzące w skład cyklu publikacyjnego miały na celu ocenę wpływu warunków hodowli, takich jak hipoksja i obecność statyn, na właściwości biologiczne ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) oraz ich zastosowanie kliniczne w leczeniu trudno gojących się ran w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej (ZSC).

ZSC stanowi poważne wyzwanie kliniczne. W codziennej praktyce leczenie owrzodzeń obejmuje przede wszystkim odciążenie stopy, ocenę i leczenie zakażenia (celowaną antybiotykoterapię, interwencje chirurgiczne), poprawę ukrwienia (terapię rewaskularyzacyjną) oraz odpowiednią kontrolę glikemii. Pomimo tych działań, leczenie ran często pozostaje nieskuteczne, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach niedokrwienia i/lub neuropatii. Dlatego od lat poszukuje się nowych metod terapeutycznych, które mogą poprawić ukrwienie i przyspieszyć regenerację tkanek. Badania doktoranta mogą znacząco przyczynić się do poznania mechanizmów gojenia

ran oraz identyfikacji czynników wspierających ten proces. Warto podkreślić, iż doktorant prowadził badania zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Cykl składa się z trzech publikacji: dwóch oryginalnych i jednej poglądowej, o łącznej punktacji 320 punktów ministerialnych i sumarycznym współczynniku Impact Factor 12,266.

Pierwsza praca, opublikowana w *Tissue and Cell*, jest wynikiem badań eksperymentalnych na MSC pochodzących ze szpiku kostnego od 12 dobrowolnych dawców. Badania te dostarczają cennych informacji o optymalnych warunkach hodowli MSC. Szczególnie interesujące jest jednoczesne wykorzystanie dwóch różnych czynników modulujących metabolizm i funkcje MSC – zmiennych stężeń tlenu oraz statyn. Wykazano, że zarówno hipoksja, jak i zastosowanie statyn w odpowiednich stężeniach zwiększają proliferację MSC, nie wykazując przy tym działania cytotoksycznego. Wyniki te mają znaczenie kliniczne w kontekście stosowania MSC w niedokrwionych tkankach. Na uwagę zasługuje analiza wpływu statyn na komórki dawców w różnym wieku oraz zastosowanie testów cytotoksyczności i proliferacji.

Druga publikacja, opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences*, przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego z udziałem pacjentów z ZSC, którym podawano allogeniczne MSC izolowane z tkanki tłuszczowej (ADSC). Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii komórkowej w leczeniu trudno gojących się ran. W grupie pacjentów leczonej ADSC obserwowano szybsze gojenie oraz wzrost ekspresji czynników angiogennych w analizie proteomicznej materiału z ran. Ciekawą obserwacją było wykrywanie DNA dawców w miejscu rany do 2–3 tygodni po aplikacji MSC, co sugeruje, że allogeniczne komórki mogą przetrwać wystarczająco długo, by zainicjować procesy regeneracyjne. Badanie zostało zarejestrowane w ClinicalTrials.gov i przeprowadzone zgodnie z wysokimi standardami metodologicznymi.

Należy zaznaczyć, iż doktorant nie jest autorem wiodącym tej drugiej publikacji, a jego udział, według oświadczeń współautorów, wynosi <5%. Nie został również wskazany przy opracowywaniu koncepcji badania, pisaniu pracy ani pozyskiwaniu środków finansowych. Niemniej jednak, pozostałe dwie publikacje, w których doktorant odegrał kluczową rolę, wydają się rekompensować jego ograniczony udział w tej pracy, stanowiąc solidną podstawę rozprawy doktorskiej.

Trzecia publikacja, również opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences*, stanowi przegląd literatury na temat działania MSC, ich efektów parakrynnych, immunomodulacyjnych i angiogennych, a także barier i perspektyw ich zastosowania.

Autor wskazuje możliwe kierunki optymalizacji terapii komórkowej, takie jak modyfikacje genetyczne, zastosowanie rusztowań czy prekondycjonowanie komórek. Przegląd ten ma dużą wartość jako syntetyczne podsumowanie aktualnej wiedzy i może służyć jako punkt odniesienia dla dalszych badań klinicznych.

Mocnymi stronami rozprawy są jej interdyscyplinarność oraz połączenie badań podstawowych *in vitro* z kliniczną oceną skuteczności terapii u pacjentów z ZSC. Doktorant wykazał się znajomością zaawansowanych metod badawczych oraz umiejętnością planowania i prowadzenia badań na poziomie molekularnym i funkcjonalnym. Prace są metodologicznie spójne i logicznie powiązane.

Warto podkreślić, że badania będące podstawą rozprawy doktorskiej zostały sfinansowane z mini-grantu studenckiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, co świadczy o samodzielności i zaangażowaniu doktoranta.

Autor wymienia różne źródła MSC, m.in. szpik kostny, tkankę tłuszczową, krew pępowinową i galaretę Whartona. W związku z lekturą rozprawy, chciałabym zadać doktorantowi kilka pytań, które mogą stanowić punkt wyjścia do dyskusji podczas obrony:

1. Czy rozważał Pan wykorzystanie innych typów komórek macierzystych (np. z galarety Whartona lub krwi pępowinowej), które wykazują potencjalnie większy efekt angiogeny?
2. Czy w badaniu klinicznym zastosowano jednolite protokoły dotyczące oczyszczania, przechowywania i podania ADSC? To istotne z punktu widzenia powtarzalności i dalszego wdrażania terapii.
3. Jaki jest Pana pogląd na temat wpływu typu cukrzycy na wyniki terapii? Czy jednorodność grupy pacjentów pod tym względem nie wpłynęłaby korzystnie na jakość danych?

Podsumowując, przedłożona rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane opracowaniom na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Tematyka pracy jest nowatorska, interdyscyplinarna i ma wysoką wartość kliniczną. Autor wykazał się bardzo dobrą znajomością tematu, umiejętnością planowania i prowadzenia badań oraz zdolnością do krytycznej analizy wyników. Łączna punktacja dorobku naukowego doktoranta wynosi 800 punktów MNiSW, a łączny współczynnik IF publikacji to 23,578.

Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Damiana Sieńko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość merytoryczną, interdyscyplinarność, potencjał aplikacyjny i znaczący dorobek publikacyjny doktoranta, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Aleksandra Araszkiewicz

A. Araszkiewicz