



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII
EMBRIOLOGII I CYTOFIZJOLOGII
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Akceptacja
H. J.

Lublin, dnia 31.07.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Siedleckiej
pt. „Badanie apoptozy w stwardnieniu guzowatym„

wykonanej w

Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor - dr hab. n. med. Ryszard Galus

Promotor pomocniczy - dr inż. Anna Sobiepanek

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska dotyczy analizy mechanizmów prowadzących do apoptozy komórek wybranych tkanek pozyskanych od pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Stwardnienie guzowate jest zaburzeniem genetycznym, na którego obraz kliniczny choroby składa się szerokie spektrum i duża zmienność objawów. Zmiany skórne stanowią jedną z najczęstszych manifestacji. Najpoważniejsze powikłania związane są z ośrodkowym układem nerwowym. Dokładne mechanizmy apoptozy w stwardnieniu guzowatym nie są poznane. Istnieją stosunkowo nieliczne doniesienia literaturowe w tym zakresie. Niezmiernie ważne jest dokładne poznanie patomechanizmów przyczyniających się do powstania obserwowanych w przebiegu tej choroby patologii.



UNIWERSYTET MEDYCZYNY W LUBLINIE

KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII
EMBRIOLOGII I CYTOFIZJOLOGII
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Pracę doktorską przygotowano zgodnie z charakterystycznym dla rozpraw doktorskich układem redakcyjnym. Tekst podzielono na wstęp, wyraźnie sprecyzowane cele pracy, część materiał i metody, prezentacje wyników z omówieniem i dyskusją oraz wnioski. Praca liczy łącznie 159 numerowanych stron oraz 228 starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, w układzie kolejności cytowania. Na początku pracy zamieszczono spis treści oraz rycin, tabel i wykresów. Dodatkowo zamieszczono streszczenie w języku polskim i języku angielskim. Streszczenie rozprawy doktorskiej w sposób wyczerpujący przekazuje cele, materiał, metodykę, wyniki oraz wnioski. Rozdział zatytułowany „Wstęp” bardzo dokładnie wprowadza czytelnika w tematykę dysertacji. W powyższym dziale precyzyjnie scharakteryzowano wieloukładowe schorzenie jakim jest stwardnienie guzowate, w ramach podrozdziałów: rys historyczny, kryteria diagnostyczne, epidemiologia, symptomatologia, zmiany skórne, zmiany w narządach wewnętrznych oraz w układzie nerwowym (również padaczkę oraz zaburzenia neuropsychiatryczne). Kolejny podrozdział szczegółowo opisuje podłoże genetyczne, patogenezę oraz szlaki sygnałowe. Następnie przedstawiono strategię terapii stwardnienia guzowatego. Z dużą starannością i znajomością tej tematyki opisano podrozdziały poświęcone procesowi apoptozy, szczególnie apoptozy w stwardnieniu guzowatym. Wyszczególniono jej molekularne podstawy szlak zewnątrz i wewnątrzpochodny, opisano białka sterujące tym procesem oraz metody wykrywania.

Cele rozprawy doktorskiej sprecyzowano rzeczowo (rozdział 2). Zasadniczym celem pracy było uzupełnienie wiedzy dotyczącej zjawiska apoptozy zachodzącego w zmianach narządowych występujących w przebiegu stwardnienia guzowatego. Materiał badawczy pracy



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII
EMBRIOLOGII I CYTOFIZJOLOGII
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

doktorskiej były następujący: (1) guzy mózgu, (2) włókniaki okołopaznokciowe oraz (3) skóra bez obecności zmian chorobowych. Dodatkowo dokonano oceny aktywacji apoptozy na liniach komórkowych z wyżej wymienionych tkanek. W dostępnym piśmiennictwie dominują badania przeprowadzone na hodowlach fibroblastów uzyskanych z naczynek włókniaków, natomiast w znacznie mniejszym stopniu włókniaków okołopaznokciowych (guzków Koenena) (Cai X i wsp. 2021). Wobec powyższego dokonano optymalizacji hodowli komórkowej fibroblastów guzka okołopaznokciowego oraz analizy porównawczej linii komórkowych fibroblastów pochodzących ze skóry niezmienionej chorobowo oraz guza hamartomatycznego.

W wyniku przeprowadzonych badań oraz analizy statystycznej otrzymanych wyników, Autorka sformułowała wnioski. Wnioski i dyskusja są sformułowane poprawnie, sprawiając, iż proporcje wszystkich rozdziałów i podrozdziałów pracy doktorskiej są bardzo dobrze zachowane. Piśmiennictwo jest zacytowane prawidłowo. Jedynie w pozycji 177 brakuje podania stron zacytowanego artykułu, powinno być napisane od 99 do 114 strony, co oczywiście absolutnie w niczym nie umniejsza dysertacji, szczególnie iż artykuł jest dostępny w formie online. Dodatkowo na stronie 56 w podrozdziale 1.4.4 w drugim wyszczególnieniu brakuje wyjaśnienia angielskiego skrót PARP (analogicznie do wyszczególnienia pierwszego). Powinno być *poly(ADP-ribose) polymerase*, co również nie obniża wartości pracy.

Na końcu pracy zamieszczono skan dokumentu decyzji Komisji Bioetycznej o zgodności z zasadami naukowo-etycznymi, z dnia 18 czerwca 2018 roku, przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.




UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII
EMBRIOLOGII I CYTOFIZJOLOGII
UL. RADZIWIŁŁOWSKA 11
20-080 LUBLIN

Podsumowanie

Doktorantka konsekwentnie, starannie oraz wnikliwie realizowała cele pracy, wykazując się dużą wiedzą w przedstawionej dyscyplinie naukowej.

Stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa doktorska zatytułowana „Badanie apoptozy w stwardnieniu guzowatym„ autorstwa Pani lek. Moniki Siedleckiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.) i wnoszę do Wielce Szanownych Członków Wysokiej Rady Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz ze względu na wysoką wartość naukową i wzorowe opracowanie o jej wyróżnienie.


Dr hab. n. med. Katarzyna Borowska
2387806

Dr hab. n. med. Katarzyna Borowska, Prof. Uczelni