

Katowice 01-08-2017

OCENA

**Rozprawy doktorskiej lekarza Pauliny Gorzelak – Pabiś z Kliniki Chorób
Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w
Łodzi**

***zatytułowanej „Ocena funkcji immunologicznych i barierowych ludzkich
komórek śródbłonna naczyniowego i mięśniówki gładkiej w patogenezie
miażdżycy”***

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii
Klinicznej Katedry
Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
kfa3@uck.katowice.pl

Rozprawa składająca się z 98 stron zawiera osiągnięcie naukowe obejmujące cykl siedmiu publikacji z lat 2013 – 2017 o łącznym współczynniku oddziaływania 12,5. Dysertację dostarczono do opiniowania zarówno w formie wydrukowanej, jak i na nośniku elektronicznym.

Dzieło zawiera ponadto wykazy publikacji Doktorantki oraz analizę bibliometryczną sporządzoną przez Panią mgr. Izabelę Doniec z Oddziału Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informacyjno – Bibliotecznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Orientację w tekście ułatwiają streszczenia oraz wykaz używanych skrótów i symboli.

Autorka celem ułatwienia odbioru zasadniczych publikacji opracowała pięciostronnicowe wprowadzenie. Porusza w nim problemy etiopatogenezy miażdżycy jako naczyniowego procesu zapalnego koncentrując się zwłaszcza na roli endocytów i miocytów aorty w tych procesach. Zwraca uwagę świetna znajomość miejscowych regulacji za pomocą cytokin modulujących, interleukin i immunoglobulin. Odrębne miejsce poświęca analizie białek połączeniowych oraz molekuł adhezyjnych.

W oparciu o powyższe lekarz Paulina Gorzelak-Pabiś formułuje założenia pracy upatrując w modyfikacji połączeń międzykomórkowych i w zmianie aktywności komórek zapalnych przyczyny powstania i rozwoju zmian miażdżycowych. Następnie po zwerbalizowaniu hipotez badawczych stawia konkretne cele dla eksperymentów laboratoryjnych i procedur klinicznych.

Doktorantka wykorzystwała trzy linie komórkowe, wszystkie ludzkie, które przygotowała do doświadczeń w powszechnie stosowanych płynach hodowlanych. Były to komórki śródbłónka naczyniowego żyły pępowinowej (HUVEC), pierwotne komórki śródbłónka naczyniowego aorty (HAEC) oraz aortalne komórki mięśniówki gładkiej (HuAOSMC). Jako bodźce stymulujące wybrała 7-ketocholesterol, interleukiny IL-33 oraz IL-4. Autorka umiejętnie zaplanowała użycie cytometrii przepływowej i oceniała ekspresję mRNA w czasie rzeczywistym. Primery przyjęto za publikacjami i programem ProbeFinder, do którego podano link internetowy. Wspomnianą już cytometrię przepływową wykorzystano do ilościowej oceny żywotności i apoptozy komórek, a także oceny ekspresji powierzchniowej molekuly adhezyjnej ICAM-1. Kandydatka posługiwała się bardzo nowoczesną metodą hodowania komórek w systemie real-time cell electric impedance sensing (RTCA-DP). Indeks komórkowy uzyskiwany jako wynik eksperymentów prowadzonych w tej procedurze pozwala oszacować liczebność komórek żywych, ich adhezję w monowarstwie, przepuszczalność i tworzenie bariery.

Uzupełnieniem osiągnięcia jest pomiar u chorych z chorobą niedokrwinną serca stężeń cholesterolu całkowitego, LDL i HDL, a także CRP. W analizie statystycznej wykonano odpowiednie testy w zależności od występującego charakteru rozkładu zmiennych. Oceniono także przewidywane współczynniki korelacji oraz siłę występowania tego zjawiska. Orientację w przebiegu badań ułatwiają syntetyczny obraz modelu badawczego (str. 15) oraz harmonogram prac (str. 30).

W siedmiu wybranych do osiągnięcia pracach Pani Paulina Gorzelak-Pabiś jest pierwszym autorem trzech publikacji o IF=3,7 (MNiSW=60 pkt.) Łącznie osiągnięcie liczy IF=12,5. Warto dodać, że łączny dorobek Kandydatki to około 24 pkt. IF i 308 pkt. MNiSW.

W pierwszej z prac osiągnięcia Autorka ustaliła możliwy związek pomiędzy stężeniem IL-35 a chorobą niedokrwinną serca. Dalszych badań wymaga poznanie związku IL-35 z frakcjami lipidogramu i pomiarami echokardiograficznymi.

Ciekawych ustaleń dokonała Doktorantka w drugiej pracy wskazując na możliwość regulacji ciągłości bariery śródbłonkowej na drodze mechanizmu mediowanego przez immunoglobulinę E aktywowaną antygenem.

Kolejna praca potwierdza, że IL-22 reguluje reakcję zapalną w mięśniówce gładkiej aorty. Dzieje się to poprzez sterowanie ekspresją mRNA dla podjednostek IL-35 oraz molekuly adhezyjnej ICAM-1. Natomiast IL-22 nie działa na ekspresję mRNA dla interferonu gamma i naczyniowego czynnika wzrostu.

Czwarta praca cyklu poświęcona jest rozwikłaniu mechanizmów, jak utlenione pochodne cholesterolu uszkadzają ścianę naczyniową. Autorka dostrzega znaczącą rolę miejsca gdzie takie pochodne powstają na ich toksyczność. Porusza też problem wpływu tych pochodnych na przepuszczalność śródbłonka i apoptozę hodowanych komórek.

Kolejny manuskrypt pojawił się w 2015 roku w *Vascular Pharmacology*. Stanowi on studium efektów działania IL-4 i IL-33 w ścianie naczyniowej.

W 2015 roku opublikowano też artykuł w *Pharmacological Reports*. Dotyczy on wpływu IL-35 na strukturę, ekspresję ICAM-1 i apoptozę miocytów mięśni gładkich aorty.

Cykl prac zamyka praca poglądowa przedstawiająca współczesne poglądy na immunologiczne tło progresji miażdżycowego uszkodzenia naczyń. Autorka porusza w niej aktualny problem populacji limfocytów pomocniczych Th 17 i ich produktu interleukiny IL-17. Pojawiają się

również wątki opisujące patogeny aktywujące procesy miażdżycowe. Doktorantka komentuje też choroby przyzębia, zakażenia przewodu pokarmowego czy przewlekły stres. Omawia także immunomodulacyjne działania statyn.

Kandydatka zamyka opracowanie podsumowaniem i wnioskami odpowiadającymi celom pracy. Konkluzje te, oprócz dobrego zwieńczenia dzieła, są bardzo trafnymi obserwacjami poczynionymi samodzielnie w oparciu o opublikowane prace.

Rozprawa wpisuje się w nurt badań Promotora, Pani Profesor Marleny Broncel nad immunologicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Doktorantka twórczo rozwinęła osiągnięcia Promotora, a co równie ważne sfinansowała część badań wymienionymi w rozprawie grantami dla młodych naukowców.

Trudno mówić o niedociągnięciach w przypadku opublikowanych już, i ocenionych przez recenzentów znakomitych czasopism, manuskryptów. Na uznanie zasługują już tylko te tezy składowe cyklu, w których Kandydatka jest pierwszym autorem. Dowodzą one, że Doktorantka opracowała umiejętność zaprojektowania i przeprowadzenia żmudnych i skomplikowanych eksperymentów. Uzyskany duży materiał liczbowy został poprawnie opracowany, szeroko przedyskutowany w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa oraz posłużył do sformułowania istotnie ważnych wniosków. Oczywiście kolejne prace, których Kandydatka jest współautorem dodatkowo podnoszą wartość osiągnięcia naukowego.

Rozprawa doktorska 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.)

**Zatem mam zaszczyt przedstawić
Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Łodzi
wniosek o dopuszczenie
Pani Pauliny Gorzelak-Pabiś do dalszych etapów przewodu
doktorskiego.**

**Jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie ocenionej pracy po
spełnieniu wymogów formalnych.**

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień

K I E R O W N I K
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień