wpł. 15.06.2022r.

CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
Zakład Fizjologii Klinicznej
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
Tel. 022 5693 841
Fax. 022 5693 712

CENTRE OF POSTGRADUATE
MEDICAL EDUCATION
Department of Clinical Physiology
01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103
Tel. (48-22) 5693 841
Fax. (48-22) 5693 712

dr hab. Michał Mączewski, prof. CMKP

Zakład Fizjologii Klinicznej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Ul. Marymoncka 99/103

01-813 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Edyty Działo pt.

„Rola białek WNT w patofizjologii włóknienia mięśnia sercowego"

Włóknienie mięśnia sercowego jest ważnym elementem przebudowy mięśnia sercowego w przebiegu wielu schorzeń, m.in. zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca. Polega na zwiększonym odkładaniu włókien kolagenowych i innych elementów macierzy zewnątrzkomórkowej. Głównymi komórkami zaangażowanymi w ten proces są miofibroblasty. Wydaje się, że włóknienie stwarza mnóstwo problemów, od usztywnienia mięśnia sercowego utrudniającego napełnianie przedsionków i komór, przez zaburzenie elektrofizjologiczne polegające na zwiększonej podatności na zaburzenia rytmu serca do zaburzeń w dostawie tlenu. Ale jak pokazują nieudane badania z hamowaniem włóknienia w przebiegu świeżego zawału mięśnia sercowego (co sprzyjało pękaniu serca) oraz obserwacje, iż zwiększona aktywność enzymów metaloproteinaz macierzy (które rozkładają m.in. włókna kolagenowe) w niewydolnym sercu sprzyja rozstrzeni i przyspiesza postęp choroby, nie wystarczy po prostu zahamować włóknienia: trzeba to zrobić w sposób inteligentny, a do tego z kolei niezbędne jest zrozumienie skomplikowanych procesów leżących u podstaw włóknienia. Istnieje zatem

istotne kliniczne zapotrzebowanie na ingerencję w proces włóknienia, najlepiej opartą na nowych mechanizmach, a te można poznać jedynie w badaniach podstawowych. Praca doktorska magister Edyty Działo świetnie wpisuje się w ten kontekst.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej magister Edyty Działo było określenie roli zewnątrzkomórkowych białek WNT3a i WNT5a w procesie przejścia fibroblastów serca w miofibroblasty, czyli komórek aktywnie odpowiedzialne za włóknienie.

Rozprawa mgr Edyty Działo ma cyklu 3 publikacji, 2 prac oryginalnych i 1 pracy przeglądowej, o łącznym współczynniku oddziaływania ponad 14. Co należy podkreślić, prace te są bardzo dobrze cytowane: na początku czerwca według ResearchGate łączna liczba cytowań tych prac wyniosła aż 95, co na świeże prace jest wynikiem wręcz znakomitym i pokazuje, że prace bardzo dobrze wpisują się w aktualny trend badań w międzynarodowej społeczności naukowej. Cykl publikacji poprzedzony jest ogólnym wprowadzeniem, wstępem, celami badań, materiałami i metodami oraz streszczeniem prac. Dodatkowo zamieszczono także podsumowanie, wnioski i dodatkowe pozycje piśmiennictwa nieuwzględnione w pracach zawartych w cyklu publikacji.

We Wstępie doktorantka przedstawia patofizjologię procesu włóknienia, skupiając się na szlaku TGF-β/WNT jako podstawowym czynniku stymulującym proces przejścia fibroblastów w miofibroblasty i produkcję kolagenu oraz innych elementów macierzy. Proces ten jest opisany bardzo zrozumiale, z licznymi dobrymi odniesieniami do aktualnej literatury. Pewien niedosyt budzi jedynie brak wyjaśnienia, jakie są hipotezy tłumaczące szkodliwy wpływ włóknienia mięśnia sercowego w przebiegu różnych schorzeń.

W pierwszej z prac autorka szczegółowo przedstawia regulację procesów odpowiedzialnych za włóknienie na poziomie molekularnym. Ponieważ proces ten jest bardzo złożony, takie opracowanie jest szczególnie cenne dla wszystkich badaczy zajmujących się tym problemem, a znakomita cytowalność pracy jest dowodem, że publikacja rzeczywiście spełnia swoją rolę.

W drugiej pracy „WNT3a and WNT5a Transported by Exosomes Activate WNT Signaling Pathways in Human Cardiac Fibroblasts" autorka oceniała role mikropęcherzyków komórkowych (tzw. egzosomów) w transporcie białek WNT i aktywacji szlaków komórkowych w fibroblastach serca.

Wreszcie w trzeciej pracy „WNT/β-Catenin Signaling Promotes TGF-β-Mediated Activation of Human Cardiac Fibroblasts by Enhancing IL-11 Production" autorka oceniała

wpływ białek WNT3a i WNT5a na ludzkie fibroblasty sercowe aktywowane głównym czynnikiem prowłóknieniowym, TGF-β. Głównym odkryciem autorki było wykazanie, że w komórkach stymulowanych WNT3a i TGF-β dochodzi do zwiększonej produkcji IL-11, która dodatkowo pobudza różnicowanie fibroblastów do miofibroblastów i potencjalnie proces włóknienia.

Badania doktorantki były prowadzone na pierwotnych płodowych fibroblastach mięśnia sercowego, co zasługuje na uznanie, gdyż badania na komórkach ludzkich przybliżają nas do sytuacji klinicznej w porównaniu z doświadczeniami na komórkach zwierzęcych. Autorka posługiwała się szerokim zakresem imponujących metod badawczych, obejmujących analizę ruchu nanocząstek, badania z użyciem transmisyjnego mikroskopu skaningowego, transfekcji komórkowej, wzbogaconymi klasycznymi technikami, takimi jak ELISA, Western Blot, mikroskopia fluorescencyjna, sekwencjonowanie. Na uznanie zasługuje próba oceny czynnościowej, przy użyciu analizy kurczliwości komórek oraz międzynarodowa współpraca przy realizacji omawianych prac.

Wnioski z przeprowadzonych doświadczeń w skrócie sprowadzają się do stwierdzenia, że trzy ważne, dotychczas niedoceniane elementy mogą brać udział w procesie włóknienia mięśnia sercowego (1) egzosomy uławiające rozprzestrzenianie się w sercu (2) białka WNT3a oraz (3) IL-11. Autorka opisała planowane badania kliniczne nowych strategii ukierunkowanych na hamowanie szlaku WNT/β-kateniny i IL-11. A czy prowadzono badania w modelach zwierzęcych (np. niewydolności serca, skurczowej lub rozkurczowej), próbując sprawdzić, czy w istocie w warunkach in vivo szlak WNT3a/IL-11 jest aktywowany w przebiegu chorób prowadzących do włóknienia mięśnia sercowego i czy próby jego zablokowania rzeczywiście prowadzą do korzystnych efektów? Czy wiadomo, czy opisany szlak jest zaangażowany tylko w patologiczne włóknienie, a nie w prawidłowy obrót kolagenu w sercu? Czy istnieją dane wskazujące, że zahamowanie szlaku WNT3a/IL-11 umożliwi zachowanie fizjologicznej produkcji kolagenu w sercu i utrzymanie tak ważnego, szczególnie dla niewydolnego serca, rusztowania kolagenowego, a przyhamuje niekorzystne włóknienie zastępcze i okołonaczyniowe?

W podsumowaniu, nie mam wątpliwości, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska będzie przez wiele lat służyć jako kopalnia wiedzy o molekularnych mechanizmach włóknienia mięśnia sercowego oraz jako źródło inspiracji dla badaczy i klinicystów podejmujących się badań dotyczących roli włóknienia w patofizjologii różnych chorób mięśnia sercowego.

Uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci cyklu publikacji stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medyczne. Dysertacja spełnia wymagania 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) i w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Ze względu na podjęcie ważnego tematu, kompleksowość metod badawczych, dojrzałą oraz krytyczną dyskusję otrzymanych wyników, a przede wszystkim znakomitą cytowalność prac wchodzących w skład cyklu publikacji wnioskuję o wyróżnienie pracy.

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum z prośbą o dopuszczenie mgr Edyty Działo do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Kierownik
Zakładu Fizjologii Klinicznej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Michał Mączewski

Warszawa, 03 czerwca 2022 r.