



IMDIK
POLSKA AKADEMIA NAUK



Warszawa, 16.05.2018 r.

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

Zastępca Dyrektora ds. Naukowych

Prof. dr hab. Andrzej Ziemba

Tel: (48 22) 668-52-50, 48 606-192-100

Fax: (48 22) 668-55-32

e-mail: ziemba@imdik.pan.pl

Recenzja pracy doktorskiej lek Marty Garbowskiej pt. „Wpływ cukrzycy streptozotocynowej oraz insulinooporności indukowanej dietą bogatotłuszczową na aktywność sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w gruczołach ślinowych szczura”

Przedmiot rozprawy i jego znaczenie naukowe

Niezaprzeczalnie jednym z głównych problemów medycznych współczesnego świata jest rozpowszechniająca się epidemia otyłości wraz z jej metabolicznymi i krążeniowymi skutkami. Podejmowanie zatem wszelkich aspektów tego tematu jest „nakazem chwili”, zwłaszcza jeżeli badania skupiają się na analizie nierozpoznanych do tej pory zmian przebiegu szlaków metabolicznych i transdukcji sygnałów w cukrzycy. W swoich badaniach Doktorantka zajęła się sfingomielinowym szlakiem transdukcji sygnałów, którego zaburzenia podejrzewane są o udział w rozwoju insulinooporności, a w dalszej konsekwencji powstawania cukrzycy. Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że badania tej drogi sygnałowej jest jak najbardziej wskazane. Równocześnie praca wpisuje się w niekwestionowany dorobek Zakładu Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w badaniach przemian szlaku sfingomielinowego. Zdaniem recenzenta są jeszcze dwa aspekty podejścia do tematu, które stanowią dodatkowo o jego oryginalności i nowatorstwie. Po pierwsze – całkowity jest brak wiedzy dotyczącej transmisji sygnałowej w gruczołach ślinowych, których zaburzenia funkcjonowania występują w przebiegu cukrzycy. Autorka przekonująco uzasadniła wybór ślinianek jako miejsca badania szlaku sfingomielinowego. Po drugie – autorka zdecydowała się włączyć do pracy doświadczalną cukrzycę streptozotocynową

co jest modelem powszechnie stosowanym, natomiast dodatkowo do pracy włączono zwierzęta insulinoopornością wywołaną dietą bogatotłuszczowa co jest postępowaniem stosunkowo rzadkim.

Z opisanych względów podjęty przez Doktorantkę temat jest niezwykle ważny i w pełni uzasadniony a oryginalne podejście do zagadnienia świadczy o dojrzałości Doktorantki jako badacza.

Charakterystyka i ocena strony formalnej pracy

Podstawą przedstawionej pracy doktorskiej są dwie publikacje; jedna przeglądowa (w Progress in Health Sciences) oraz druga oryginalna opublikowana w Journal of Cellular Physiology o współczynniku oddziaływania (IF) = 4,08. W obu publikacjach lek. Marta Garbowska jest pierwszym autorem, a o Jej wiodącej roli w ich powstaniu świadczą również załączone do manuskryptu oświadczenia współautorów.

Obie prace zaopatrzone zostały wspólnym omówieniem, zawierającym: Wstęp do rozprawy, wyczerpujący syntetycznie podstawowe dane dotyczące epidemiologii chorób metabolicznych, oraz patogenezy cukrzycy typu 1 oraz insulinooporności. W tej części Autorka obszernie omówiła czynność gruczołów ślinowych i wpływu cukrzycy typu 1 i insulinooporności na ich działanie. Osobną część wstępu poświęcono omówieniu sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów i roli ceramidu w patogenezie chorób metabolicznych. Z przeglądu piśmiennictwa Doktorantka wyprowadziła cel pracy, którym było określenie aktywności sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w gruczołach ślinowych w sytuacji insulinooporności wywołanej dietą bogatotłuszczową oraz cukrzycy typu I indukowanej streptozocyną. Następnie Doktorantka w syntetycznym omówieniu przedstawiła publikację stanowiącą pracę doktorską. Układ pracy jest atrakcyjny i tak skonstruowany, że czytelnik z łatwością porusza się po tekście.

Uzyskane wyniki

Najważniejszym odkryciem pracy doktorskiej lek. Marty Garbowskiej jest stwierdzenie w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, że u szczurów z

cukrzycą typu I wywołaną streptozotocyną w śliniance podżuchwowej nastąpił wzrost stężenia ceramidu, zwiększenia ekspresji palmitoilotransferazy serynowej-1 oraz nasilenie hydrolizy sfingomieliny manifestujące się obniżeniem jej zawartości. Natomiast w śliniankach przyusznych nie stwierdzono zmian w zawartości ceramidu, wystąpił natomiast wzrost stężenia jego metabolitów i sfingomieliny.

Z kolei insulinooporność wywołana karmieniem zwierząt dietą bogatą w tłuszcze prowadziła w śliniankach podżuchwowych do obniżenia zawartości ceramidu na skutek zahamowania jego syntezy. Z drugiej strony w śliniankach przyusznych tych zwierząt zawartość ceramidu nie zmieniała się. W obu gruczołach ślinowych Doktorantka stwierdziła natomiast akumulację sfingozyno-1 -fosforanu

Atrakcyjność otrzymanych wyników wzmaga fakt, że opisane zmiany zawartości związków sfingolipidowych potwierdzone zostały przez zmiany ekspresji regulatorowych białek enzymatycznych biorących udział w sfingomielinowym szlaku transdukcji sygnałów.

Przedstawione zmiany Doktorantka sformułowała w pięciu wnioskach szczegółowych (do czego odniosę się w dalszej części recenzji) oraz dwóch wniosków głównych o ogólnie biologicznym znaczeniu:

1. Oporność na insulinę wywołana stosowaniem diety bogatej w tłuszcze oraz cukrzyca typu 1 wywołana streptozotocyną prowadzi do zmian aktywności sfingomielinowego szlaku transdukcji sygnału w gruczołach ślinowych.
2. Zmiany te mają różny charakter w zależności od rodzaju ślinianek.

Uwagi polemiczne

W pracy nie znalazłem metody weryfikacji wywołanej cukrzycy i insulinooporności. Moją wątpliwość budzi fakt, czy 5-cio tygodniowy okres karmienia dietą bogatą w tłuszcze jest wystarczający dla wywołania oporności na insulinę.

Następujące uwagi nie mają na celu krytykowanie Autorki, mają natomiast charakter polemiczny.

Przedstawione wnioski szczegółowe są w istocie rzeczą opisem otrzymanych wyników. Wnioski powinny być uogólnieniem otrzymanych wyników, a nie ich streszczeniem. Błąd mylenia wyników z wnioskami jest jednak tak powszechny, że w przypadku recenzowanej pracy doktorskiej na tak wysokim poziomie, nie należy tego traktować jako zarzut.

Na zakończenie jedna drobna uwaga redakcyjna: prawidłowa forma brzmi „tłuszczów”, a nie „tłuszczy”.

Podsumowanie

Przedstawiona praca jest bardzo ważnym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy dotyczącej zmian zachodzących w rozwoju i przebiegu cukrzycy. Doktorantka po raz pierwszy w piśmiennictwie naukowym opisała zmiany w sfingomielinowym szlaku transdukcji sygnału. Otrzymane wyniki stanowią kolejny krok do rozumienia zmian metabolicznych w cukrzycy i objawów towarzyszących tej chorobie.

Fakt opublikowania pracy w periodyku o znaczącym współczynniku pływu pozytywnie i dostatecznie weryfikuje jej wartość. W tej sytuacji rola recenzenta stała się jedynie zabiegiem formalnym.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji praca reprezentuje bardzo wysoki poziom naukowy i zasługuje na bardzo dobrą ocenę. Świadczy ponadto o tym, że p. Marta Garbowska jest dojrzałym badaczem w pełni zasługującym na stopień doktora. Zdaniem recenzenta przedstawiona do oceny praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

