

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	26-07-2022
L. dz. RN-BM/	1231/2022

Bytom, 05.07.2022

Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Damiana GAJECKIEGO pt.
„Poszukiwanie mechanizmów regulacji biodostępności tlenu azotu
w erytrocytach i wpływu na funkcję śródbłonka naczyniowego
u osób z cukrzycą typu 2”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszko

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Szymańska-Chabowska

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu nr RN-BM/1069/22 z dnia 27.06.2022 i przekazana rozprawa doktorska.

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa Damiana GAJECKIEGO pt. „Poszukiwanie mechanizmów regulacji biodostępności tlenu azotu w erytrocytach i wpływu na funkcję śródbłonka naczyniowego u osób z cukrzycą typu 2” ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (pracy pogładowej oraz pracy oryginalnej, które zostały opublikowane w roku 2021 oraz 2022 o łącznym współczynniku oddziaływania IF=**12.032** w momencie składania dysertacji i **MEiN = 240.000.**

W pracach tych lek. Damian GAJECKI jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Doktoranta w realizację badania.

Są to publikacje:

1. **Gajecki D**, Gawryś J, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Role of Erythrocytes in Nitric Oxide Metabolism and Paracrine Regulation of Endothelial Function. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):943. doi: 10.3390/antiox11050943.
IF₂₀₂₁ = 6,313 pkt MEiN: 100.000
2. **Gajecki D**, Gawryś J, Wiśniewski J, Fortuna P, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. A Cross-Talk between the Erythrocyte L-Arginine/ADMA/Nitric Oxide Metabolic Pathway and the Endothelial Function in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2021, 13(7):2306. doi: 10.3390/nu13072306.
IF₂₀₂₁ = 5,719 pkt MEiN: 140.000

Sumaryczny IF₂₀₂₁ = 12.032 Suma pkt MEiN = 240.000

Rozprawa doktorska lek. Damiana GAJECKIEGO składa się z listy prac wchodzących w skład zbioru, ich omówienia, załączonych publikacji, oświadczeń współautorów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgody komisji bioetycznej. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba, która została uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Dotyka ona około 463 milionów ludzi na całym świecie. Połowa z obecnie szacowanych 463 milionów chorych pozostaje niezdiagnozowana, co oznacza, że 232 miliony osób na świecie nie jest świadoma, że choroba rozwijając się bezobjawowo, sieje postępujące zniszczenie w ich organizmach. Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Z tego względu poznawanie patomechanizmów inicjujących powikłania cukrzycy na poziomie molekularnym, we wczesnych stadiach jej zaawansowania, jest niezmiernie istotne. Dlatego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za aktualny i uzasadniony.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było poszukiwanie osi biotransformacji tlenu azotu i ocena poszczególnych jej elementów wewnątrz erytrocytów u pacjentów, którzy

rozwinęli cukrzycę typu 2, ale jeszcze bez istotnych klinicznie powikłań mikro- i makronaczyniowych. Dodatkowym celem było powiązanie powyższych procesów z wybranymi aspektami funkcji śródbłonna naczyniowego oraz przedstawienie roli erytrocytów w regulacji biodostępności tlenu azotu.

W pierwszej pracy poglądowej pt. **„Role of Erythrocytes in Nitric Oxide Metabolism and Paracrine Regulation of Endothelial Function”** dokonano podsumowania aktualnej wiedzy dotyczącej metabolizmu tlenu azotu w krwinkach czerwonych oraz ich znaczenia w regulacji przepływu naczyniowego. W pracy podsumowano aktualną wiedzę na temat roli erytrocytów jako mobilnego depozytu aminokwasów niezbędnych do biotransformacji NO. Ponadto przedstawiono złożoną regulację translokaz RBC ze szczególnym uwzględnieniem transporterów kationowych aminokwasów (CAT) odpowiedzialnych za transport substratów NO i pochodnych oraz wewnątrzerytrocytarny metabolizm L-argininy z jej regulacją przez reaktywne formy tlenu i aktywność arginazy. Dodatkowo wykazano, że kolejnym stabilnym źródłem NO jest proces obrotu azotynami i azotanami, z jego redukcją przez oksydoreduktazę ksantynową lub hemoglobinę. Omówiono także dodatkową funkcję hemoglobiny w syntezie NO i jej późniejszą stabilizację w stałych produktach.

Druga praca pt. **„A Cross-Talk between the Erythrocyte L-Arginine/ADMA/Nitric Oxide Metabolic Pathway and the Endothelial Function in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus”** jest pierwszym oryginalnym doniesieniem, w którym dokonano kompleksowej oceny funkcji śródbłonna naczyniowego i metabolitów szlaku przemian tlenu azotu w erytrocytach oraz osoczu osób z cukrzycą typu 2, we wczesnej fazie choroby. Do badania włączono 35-osobową grupę badaną, którą stanowiły osoby w wieku 35-80 lat ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, u których nie występowały powikłania naczyniowe. Grupę kontrolną utworzyło 45 zdrowych ochotników, którzy zostali dopasowani demograficznie do grupy badanej, po wcześniejszym wykluczeniu u nich zaburzeń metabolizmu glukozy. Wykazano znacząco niższe stężenia L-argininy i L-cytruliny w kompartmentcie osoczkowym, z równoczesnym obniżeniem stosunków L-arginina/ADMA oraz ADMA/DMA w grupie pacjentów z cukrzycą. Stwierdzono także zachowany metabolizm NO w krwinkach czerwonych z obniżonym

stężeniem L-cytruliny oraz znacząco wyższą biodostępnością tlenku azotu w tym kompartmentcie. Ponadto obserwowano nieprawidłową odpowiedź śródbłonna w reakcji na bodziec termiczny w grupie pacjentów z cukrzycą. Przedstawione wyniki wskazują, że cukrzyca wiąże się z istotnymi zaburzeniami metabolizmu NO, co bardziej wyrażone jest w kompartmentcie osoczkowym. Erytrocyty mogą natomiast pozostawać buforem, który zachowuje względnie prawidłowy metabolizm NO w początkowej fazie cukrzycy typu 2.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat roli erytrocytów w utrzymaniu odpowiedniej funkcji śródbłonna naczyniowego u osób z cukrzycą typu 2 i może translacyjnie nieść za sobą dość istotne implikacje kliniczne, gdyż poznanie dokładnych molekularnych aspektów przemian tlenku azotu w erytrocytach może pozwolić na opracowanie inhibitorów arginazy, leków przeciwdziałających rozprężaniu NOS lub redukujących stres oksydacyjny. Dodatkowo zastosowanie przepływowierza laserowego wraz z oceną odpowiedzi na bodziec termiczny może być istotnym narzędziem w ocenie wczesnych powikłań cukrzycy, pozwalając na pełniejszą stratyfikację ryzyka i formułowanie racjonalnych, spersonalizowanych przesłanek do eskalacji terapii w grupie osób bez jawnych klinicznie powikłań narządowych, lecz z dużym ryzykiem ich szybkiego wystąpienia.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta w czasie publicznej obrony o:

- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników
- Czy Doktorant dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i

interpunkcyjnym. Ponieważ dysertacja doktorska składa się z cyklu prac, których jest kilka współautorów należy unikać sformułowań w pierwszej osobie np. dokonałem podsumowania str 8.

1. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Doktorant posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystała odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

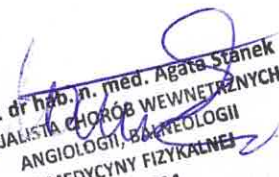
Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopiśmie naukowych, z ich opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrał Doktorant.

2. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Damiana GAJECKIEGO stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Autor wykazał się znajomością piśmiennictwa z zakresu pracy, w sposób umiejętny

przeprowadził eksperyment, którego wyniki starannie udokumentował, a w ich omówienie i dyskusję wniosła oryginalne elementy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat zaburzenia metabolizmu tlenu azotu w erytrocytach oraz osoczu spowodowanego cukrzycą, co może mieć znacznie w ujęciu praktycznym, gdyż ingerencja w ich przebieg może w znaczący sposób przyczynić się do modulacji tempa rozwoju powikłań, a zatem i ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu cukrzycy, z epidemiologicznego punktu widzenia, jednego z największych wyzwań współczesnej medycyny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Damiana GAJECKIEGO spełnia warunki określone w art.13.ust.1 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 czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. „Poszukiwanie mechanizmów regulacji biodostępności tlenu azotu w erytrocytach i wpływu na funkcję śródbłonna naczyniowego u osób z cukrzycą typu 2” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.


Prof. dr hab. n. med. Agata Staneck
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH,
ANGIOLOGII, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734