RN-BF 4000.4.2020
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE RDN/3767/2025
Podpis 05.03.2025

ŚLĄSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W KATOWICACH

marka -śląskie

Katowice / 25.02.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Lipke pt. „Ocena wpływu lamiwudyny i zydowudyny oraz kwasu palmitynowego na komórki mikrogleju i neuronów dopaminergicznych jako potencjalnych czynników neurodegenaracyjnych"

na stopień doktora w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Promotor: prof. dr hab. Agnieszka Piwowar

Promotor pomocniczy: dr Adriana Kubis - Kubiak

Praca zrealizowana w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prorektor
ds. Studiów
i Studentów
Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Prof. dr hab. n.med.
Jerzy Stojko

Dział ds. Dydaktyki
ul. Poniatowskiego 15
40-055 Katowice

tel. (+48 32) 208-36-73
(+48 32) 208-36-09

rekst@sum.edu.pl
www.sum.edu.pl

Zakażenie ludzkim wirusem HIV, jest problemem zdrowotnym który dotyka dużą populację ludzi we wszystkich rejonach świata. Prace naukowo badawcze oraz wdrożeniowe prowadzone w ostatnich dziesięcioleciach w znaczący sposób poprawiły skuteczność terapii tej jednostki chorobowej czego efektem jest poprawa tak znaczącego parametru jakim jest efektywność prowadzonej terapii jak i czas przeżycia. W wyniku tego postępu zaobserwowano jednocześnie że nowe metody leczenia mają bezpośredni wpływ na występowanie chorób współistniejących które w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjentów.

Strategie terapeutyczne opierają się miedzy innymi na wykorzystaniu nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) które pozostają głównym orężem terapeutycznych w leczeniu HIV. Głównymi przedstawicielami tej grupy leków są abakawir, lamiwudyna (3TC), zydowudyna (AZT) i tenofowir.

Mimo ich wysokiej skuteczności permanentne ich stosowanie prowadzi do wystąpienia efektów ubocznych pod postacią zaburzeń metabolizmu lipidów i rozwój zaburzeń neurokognitywnych związanych z redystrybucją tkanki tłuszczowej, co może prowadzić do wzrostu poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym.

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Zjawisko lipotoksyczności jest procesem patologicznym dość dobrze znanym jednakże w odniesieniu do komórek układu nerwowego stanowi swoiste novum. Naukowa literatura światowa w nielicznych doniesieniach porusza problem lipotoksyczności w tkankach nerwowych, astrocytarnych i mikrogleju układu nerwowego, a co za tym idzie nie do końca poznany jest jej wpływ na patogenezę chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona.

Problematyka prezentowana w niniejszej rozprawie włącza się w nurt tego typu badań, co świadczy o trafności i oryginalności podjętej tematyki badawczej.

Przedstawiona mi do recenzji praca Pani mgr Katarzyny Lipke stanowi powiązany tematycznie cykl trzech publikacji - dwóch oryginalnych oraz jednej poglądowej o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF równym 16,3 oraz punktacji MNiSW: 380. Artykuły opublikowane zostały w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, posiadające współczynnik IF i są to:

1. Lipke K, Kubis-Kubiak A, Piwowar A. Molecular mechanism of lipotoxicity as an interesting aspect in the development of pathological states - current view of knowledge. Cells. 2022, vol. 11, nr 5, s. art.844 [34 s.], doi:10.3390/cells11050844

IF: 5.1 Punkty MEiN: 140

2. Lipke K, Kubis-Kubiak A, Piwowar A. The influence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondrial activity, lipid content, and fatty-acid-binding protein levels in microglial HMC3 cells. Pharmaceuticals. 2023, vol. 16, nr 12, s. art.1661 [19 s.], doi:10.3390/ph16121661

IF: 4.3 Punkty MEiN: 140

3. Lipke K, Kubis-Kubiak A, Piwowar A. Investigating the role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in modulating lipotoxicity: Effects

on lipid dynamics stress pathways, and insulin resistance on the function of dopaminergic neurons. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024, vol. 181, s. art.117701 [14 s.], doi:10.1016/j.biopha.2024.117701

IF: 6.9 Punkty MEiN: 100

Należy podkreślić, że we wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem a jej wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu eksperymentów, analizie i interpretacji wyników, analizie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptów. Jednocześnie należy podkreślić iż autorytet promotora w osobie Pani prof. Agnieszki Piwowar gwarantuje rzetelność i wysoki poziom merytoryczny prowadzonych badań i analiz.

Praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich powstałych na podstawie opublikowanych doniesień naukowych. Jest przygotowana bardzo starannie, z dbałością o poprawność językową. Manuskrypt zawiera łącznie z kopiami publikacji i oświadczeniami współautorów 147 stron maszynopisu. Pod względem formalnym, praca spełnia wymagania stawiane tego typu opracowaniom. Układ pracy, kolejność rozdziałów, merytoryczna zawartość rozdziałów nie budzą żadnych wątpliwości recenzenta.

We wstępie Autorka szeroko zaznajamia potencjalnego czytelnika w problematykę stosowania leków antyretrowirusowych ich działań niepożądanych oraz z problematyką związaną z terapia zakażeń wirusem HIV. Następnie przedstawia kompendium wiedzy na temat kwasów tłuszczowych oraz lipotoksyczności jak też stresu antyoksydacyjnego. Ciekawym poznawczo jest podrozdział dotyczący wpływu zakażenia HIV na ośrodkowy układ nerwowy oraz wpływem terapii lekami antyretrowirusowymi na zakażenie HIV w OUN.

Jako cel swoich rozważań naukowych Doktorantka obrała indukcję zaburzeń mitochondriów, zaburzeń transportu i magazynowania lipidów w komórkach mikrogleju pod wpływem lamiwudyny, zydowudyny i kwasu palmitynowego.

Ocenę indukcji stresu oksydacyjnego, zaburzeń transportu i magazynowania lipidów, a także aktywności wybranych białek szlaku sygnałowego insuliny w komórkach neuronów dopaminergicznych pod wpływem lamiwudyny, zydowudyny i kwasu palmitynowego.

Wskazanie podobieństw i różnić w działaniu w oddziaływaniu badanych substancji na obie linie komórkowe: neuronalnej dopaminergicznej oraz mikroglejowej.

W rozdziale Materiał i metody Autorka szczegółowo przedstawiła modele i procedury badawcze, które zostały wykorzystane w realizacji celu naukowego, z odniesieniem do ich opisów zawartych w załączonych publikacjach.

W części Omówienie publikacji Doktorantka szeroko opisała wyniki badań zaprezentowanych w postaci dwóch publikacji oryginalnych. Wyniki zostały przedstawione w sposób uporządkowany i przejrzysty. W rozdziale zawarte jest również odniesienie wyników badań własnych do danych literaturowych, co świadczy o dobrej znajomości i ugruntowaniu tematu badawczego. Całość została podsumowana w postaci czterech wniosków, które odpowiadają celom pracy i postawionym hipotezom badawczym.

Rozprawę doktorską kończy Piśmiennictwo obejmujące 125 pozycji literatury światowej. Sposób cytacji i prezentacji bibliografii jest poprawny.

Pod względem wartości merytorycznej, dysertację oceniam bardzo wysoko a nieliczne błędy edytorskie i stylistyczne żadnym stopniu nie umniejszają dużej wartości ocenianej pracy.

Podsumowując, Pani mgr Katarzyny Lipke przedstawiła do oceny prawidłowo zaplanowany i zrealizowany cykl badawczy prezentowany w trzech recenzowanych publikacjach. Wyniki jej dokonań są inspirujące i zachęcają do ich kontynuacji i dalszego rozwoju naukowego. Uważam, iż praca ma wybitnie aplikacyjny charakter i jest wartościowym opracowaniem, zarówno pod względem poznawczym jak i praktycznym.

ŚLĄSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W KATOWICACH

marka -śląskie

W oparciu o powyższe stwierdzam, iż przedłożona mi do oceny **rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Lipke spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz. 1668 ze zm.) i wnoszę do wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr Katarzyny Lipke do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.**

Jednocześnie w oparciu o wartość poznawczą i doniosłość naukową przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej dysertacji.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Toksykologii
Analizy Toksykologicznej i Bioanalizy
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Jerzy Stojko
(1)