



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Biochemii, Zakład Regulacji Metabolizmu

dr hab. Katarzyna Winiarska, prof. ucz.

e-mail: k.winiarska5@uw.edu.pl

tel. 22 5543208



13 NB

Warszawa, 25.09.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej
Pani mgr Michaliny A. Bralewskiej
pt. *Molekularny mechanizm zjawiska preeklampsji – rola chromograniny A*

wykonanej w Zakładzie Biotechnologii Medycznej Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
pod opieką promotorską Pana dr. hab. Tadeusza Pietruchy, prof. ucz.
z udziałem Pani dr hab. Agaty Sakowicz, prof. ucz. jako Promotorki pomocniczej

Preeklampsja, inaczej stan przedzucawkowy, jest jednym z najcięższych powikłań, jakie mogą wystąpić podczas ciąży; stanowi realne zagrożenie zarówno dla życia matki, jak i dla życia płodu. Niestety, mimo iż szacuje się, że preeklampsja dotyczy aż kilku procent ciężarnych, wciąż nie została opracowana żadna w pełni skuteczna strategia jej leczenia (tzn. metoda inna niż przedwczesne rozwiązanie ciąży). Celowość badań podjętych przez Panią mgr Bralewską nie budzi zatem najmniejszych wątpliwości.

Formalna ocena pracy

Praca doktorska Pani mgr Bralewskiej ma – przewidzianą przez stosowne przepisy – formę zbioru publikacji. W skład dysertacji wchodzi dwie publikacje oryginalne i jeden artykuł przeglądowy, są one jednorodne tematycznie, zostały przedstawione (a także powstały) w bardzo logicznej kolejności: 1) obserwacja kliniczna; 2) pogłębienie wiedzy (w postaci artykułu przeglądowego); 3) rozwinięcie badań w oparciu o model *in vitro*.

Praca została opatrzona streszczeniem (w języku polskim i angielskim) oraz kilkunastostronicowym omówieniem publikacji wchodzących w skład dysertacji, w ramach którego Pani mgr Bralewska przedstawiła: dotychczasowy stan wiedzy, stawiane hipotezy badawcze oraz najważniejsze uzyskane wyniki i ich znaczenie. Opis ten nie tylko ułatwia lekturę załączonych prac, ale przede wszystkim w pełni przekonuje o ich spójności tematycznej; pozwala też wnioskować o niewątpliwiej pasji badawczej Doktorantki (bardzo dobrze sprawdza się tu odautorski komentarz, czyli zastosowanie narracji w pierwszej osobie).

Pani mgr Bralewska posługuje się poprawną, łatwą w odbiorze polszczyzną, tworząc zrozumiały i przyciągający zainteresowanie czytelnika tekst, który nie jest jednak wolny od błędów terminologicznych („organy”! – używane wymiennie z „narządami”), interpunkcyjnych i edytorskich. Uchybienia te mają oczywiście marginalne znaczenie dla końcowej oceny pracy, więc szczegółowo wytknę je Doktorantce w mniej publicznej formie.

Do pracy zostały dołączone wszystkie wymagane prawem zgody i oświadczenia. Adekwatność oszacowania udziału Pani mgr Bralewskiej w powstaniu poszczególnych publikacji, w mojej opinii, nie budzi żadnych wątpliwości. Już w tym miejscu nadmienię również, że we wszystkich trzech przypadkach jest to bezsprzecznie udział wiodący.

Mam natomiast zastrzeżenia odnośnie – krzywdzącego dla samej Doktorantki – sposobu obliczenia łącznej punktacji prac (str. 27-28). Moim zdaniem, sumowanie punktów z dwóch zupełnie różnych systemów oceny jest sporym nadużyciem – łączne punkty dla prac sprzed 2019 roku należało podać osobno albo podjąć próbę ich przeliczenia zgodnie z obecnie obowiązującą punktacją (np. 40 = 200, 35 = 140, itd.). Zwracam też uwagę, że obecnie istniejącym (i określającym punktację czasopism naukowych) ministerstwem jest Ministerstwo Edukacji i Nauki, nie Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Merytoryczna ocena pracy

Wyniki przedstawione w dysertacji zostały wcześniej opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, co oznacza, że były już poddane wnikliwej ocenie ekspertów. Taka sytuacja zawsze bardzo ułatwia zadanie recenzentom prac doktorskich, więc i ja z niej skorzystam i skoncentruję się przede wszystkim na ocenie samej wagi naukowej rozprawy Pani mgr Bralewskiej.

Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej Pani mgr Bralewskiej ukazały się w prestiżowych czasopismach: w *BMC Pregnancy and Childhood* (IF = 3,105) oraz – dwukrotnie – w *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 6,208). Co wymaga szczególnego zaakcentowania, we wszystkich trzech pracach Pani mgr Bralewska jest pierwszą Autorką i jednocześnie Autorką korespondencyjną.

Przy okazji, nie sposób nie wspomnieć o tej części dorobku naukowego Doktorantki, która nie weszła w skład samej rozprawy, a obejmuje współautorstwo pięciu prac oryginalnych (IF od 2,738 do 6,208) oraz trzech (ostatni opublikowany w sierpniu 2023) anglojęzycznych artykułów przeglądowych (IF 3,606 i – dwukrotnie – 6,208).

Łączny IF Pani mgr Bralewskiej wynosi tym samym 54,917, a Jej indeks h – 4; są to znakomite wyniki na tym etapie kariery naukowej!

Główna hipoteza badawcza rozprawy Pani mgr Bralewskiej („nieprawidłowa produkcja CgA i jej pochodnych peptydowych przez komórki łożyska oraz ich sekrecja do krwioobiegu matki może mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju zjawiska preeklampsji”) została jasno sformułowana i bardzo dobrze uzasadniona danymi dotychczas dostępnymi w piśmiennictwie. Nie jest zatem też zaskoczeniem, że hipoteza ta doczekała się pozytywnej weryfikacji.

Wskazując największe osiągnięcie naukowe Pani mgr Bralewskiej, trudno nie zgodzić się z samą Autorką – z całą pewnością osiągnięciem tym jest udowodnienie, że komórki trofoblastu mają zdolność do wydzielania na zewnątrz peptydów chromogranino-pochodnych; jest to odkrycie pionierskie w skali światowej.

Moje duże uznanie budzi również wykazana przez Doktorantkę umiejętność łączenia badań na materiale tkankowym pozyskanym od pacjentek z badaniami *in vitro* na liniach komórkowych (dwóch różnych) wyprowadzonych z komórek trofoblastu. Szczególnej wartości badań prowadzonych przez Panią mgr Bralewską upatruję właśnie w bardzo świadomym przejściu od obserwacji klinicznych do eksperymentów ukierunkowanych na analizę problemu na poziomie molekularnym. W tym miejscu z pewnością należy także podkreślić, że Doktorantka ma bardzo dobrze opanowany różnorodny warsztat metodyczny.

Na koniec zwrócę jeszcze uwagę na artykuł przeglądowy dotyczący znaczenia chromograniny A w przebiegu ciąży, który doskonale uzupełnia doświadczalną część rozprawy. W mojej opinii, jest on świadectwem osiągnięcia przez Doktorantkę eksperckiego poziomu wiedzy.

Zagadnienia do dalszej dyskusji

- 1) Jak nadmieniła sama Doktorantka, obecność chromograniny A stwierdzono m.in. w komórkach β trzustki. Proszę o podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia chromograniny A i chromogranino-pochodnych peptydów w patogenezie cukrzycy i otyłości. Czy opisane w pracy zaburzenia ekspresji chromograniny A w trofoblaście mogą przyczyniać się do rozwoju cukrzycy ciążowej?
- 2) Szczególnie intrygująca – i chyba nieco przez Doktorantkę niedoceniona – wydaje mi się kwestia obróbki proteolitycznej chromograniny A, a przede wszystkim mechanizmów kontrolujących ten proces. Nie mogę też oprzeć się pewnemu skojarzeniu z działaniem konwertaz angiotensyny (ACE1 i ACE2) – czy podobna przeciwstawność działania jest możliwa także w przypadku enzymów zaangażowanych w tworzenie peptydów chromogranino-pochodnych? Proszę o przedstawienie dostępnej wiedzy dotyczącej tych zagadnień, w tym – o dokładniejsze scharakteryzowanie enzymów odpowiedzialnych za „wycinanie” peptydów chromogranino-pochodnych.

Podsumowanie i wniosek końcowy

W mojej opinii, rozprawa doktorska Pani mgr Michaliny A. Bralewskiej całkowicie spełnia wymogi określone w art. 187 *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. Wnoszę zatem do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani mgr Michaliny Bralewskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Ponadto, zważywszy: 1) nowatorski charakter osiągnięć, 2) istotne znaczenie uzyskanych przez Doktorantkę wyników dla dalszego rozwoju badań, a przede wszystkim użyteczność opracowanego przez Nią modelu preeklampsji *in vitro*, 3) opublikowanie wyników badań w prestiżowych czasopismach, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.



Katarzyna Winiarska