

Warszawa, 20 września 2024

Recenzja pracy doktorskiej mgr Lidii Babiec
Zatytułowanej „Znaczenie sygnalizacji nukleotydowej w regulacji struktury i funkcji
synaps w zwierzęcym modelu autyzmu indukowanym prenatalnym podaniem
kwasy walproinowego”

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Agaty Adamczyk jako promotora i dr Anny Wilkaniec jako promotora pomocniczego. Temat badawczy podjęty w tej pracy stanowi kontynuację zainteresowań Promotor, czyli molekularnych aspektów zaburzeń neurorozwojowych.

Zaburzenia neurorozwojowe, wpływając na rozwój mózgu, wywołują szerokie spektrum trudności związanych z funkcjonowaniem poznawczym, emocjonalnym oraz społecznym. Tym samym mają ogromny wpływ na życie nie tylko osoby dotkniętej, ale i całej rodziny i bliskiego otoczenia społecznego. Przyczyny zaburzeń neurorozwojowych są złożone obejmują zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Jednak wiedza na ich temat jest nadal niewystarczająca do pełnego zrozumienia mechanizmów i zaproponowania skuteczniejszych terapii. Wiadomo, że na poziomie molekularnym, zaburzenia mogą wynikać z mutacji w genach, w tym tych odpowiedzialnych za synaptogenezę, neuroprzebieżność oraz plastyczność synaptyczną. W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się mechanizmom epigenetycznym, które mogą być indukowane stresem prenatalnym, infekcją czy ekspozycją na toksyny, w tym leki.

Doktorantka podjęła się zbadania, czy nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne połączeń synaptycznych w spektrum autyzmu są spowodowane zaburzeniami sygnalizacji nukleotydowej i czy zaangażowana jest ścieżka sygnalizacji mTOR. Cel jest dobrze umotywowany i uzyskane wyniki wypełniają lukę w wiedzy dotyczącej molekularnych uwarunkowań spektrum autyzmu, a więc stanowią wymagane do osiągnięcia stopnia doktora oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Na rozprawę składa się zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów doświadczalnych oraz omówienie, podzielone na typowe dla rozprawy doktorskiej rozdziały. Rozprawę rozpoczyna Wykaz skrótów, następnie umieszczone są wymagane przez Ustawę Streszczenia w języku polskim i angielskim, Innowacyjność rozprawy, Wstęp (10 stron), Cel pracy, Metodyka (12 stron), Wnioski i Literatura. Kolejne 101 stron zajmują kopie czterech publikacji stanowiących cykl. Na koniec umieszczono Oświadczenia współautorów o wkładzie w powstanie tych prac.

Złączenie rozdziału 4. Innowacyjność rozprawy, nie jest do końca zrozumiałe. Przypuszczam, że chodziło o wypunktowanie najważniejszych wyników. Niemniej sformułowanie czterech punktów w formie równoważników zdań powoduje, że informacja jest zbyt ogólna aby była użyteczna dla czytelnika. Dodatkowo, nie uważam terminu „innowacyjność” za właściwy w tym kontekście.

Wstęp stanowi syntetyczne wprowadzenie do spektrum autyzmu obejmujące epidemiologię, obraz kliniczny, etiologię i rolę sygnalizacji purynergicznnej patologii choroby. Tekst jest bardzo ciekawy i

dobrze zredagowany. Bardzo użyteczne są ładne i skrupulatnie wykonane ryciny ilustrujące wybrane zagadnienia. Z ciekawości mam pytanie dotyczące wspomnianej przez Doktorantkę perspektywy leczenia zaburzeń neurobehawioralnych za pomocą inhibitorów szlaku mTOR. Czy należy oczekiwać niebezpieczeństw dla pacjentów w związku z ingerencją w tak fundamentalną ścieżkę przekazywania?

W rozdziale Cel pracy, Doktorantka sformułowała hipotezę badawczą oraz 7 celów szczegółowych, które powiązała z poszczególnymi publikacjami z cyklu. W tym miejscu zasygnalizowała, że badania wykonane są z zastosowaniem uznanych modeli zwierzęcych: prenatalnej ekspozycji szczura na kwas walproinowy oraz myszy genetyczny model stwardnienia guzowatego.

W rozdziale 7. Metodyka, Doktorantka zamieściła uzasadnienie i podstawy teoretyczne stosowanych w pracy metod oraz skrótowy opis procedur. Po szczegóły procedur odsyła do poszczególnych publikacji z cyklu. Razem z informacjami zamieszczonymi w publikacjach, opisy te są wystarczające do zrozumienia przebiegu doświadczeń.

Rozdział 8. Podsumowanie przedstawia skrótowo wyniki badań Doktorantki, z odwołaniami do poszczególnych rycin w publikacjach z cyklu. Wskazanie rycin ułatwia śledzenie treści i wyodrębnienie doświadczeń wykonanych przez Doktorantkę spośród wszystkich opublikowanych w dołączonych pracach, nie eliminuje jednak konieczności kartkowania rozprawy w poszukiwaniu potrzebnych danych. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki przedstawione są tu na tle literatury przedmiotu. Ponieważ Doktorantka nie używa 1 osoby, czytanie tego fragmentu rozprawy wymaga wzmożenia uwagi, aby odróżnić kiedy pisze o swoich wynikach a kiedy o danych literaturowych. Rozdział ten zawiera pięć sekcji, poświęconych odpowiednio: efektom prenatalnej ekspozycji na kwas walproinowy na receptory purynergiczne, efektem prenatalnej ekspozycji na kwas walproinowy na metabolizm zewnątrzkomórkowych nukleotydów, aktywacji mikrogleju w efekcie zaburzeń przekazywania purynergicznego, zmianom synaptycznym wynikającym z deregulacji receptorów purynergicznych i szlaku mTOR oraz efektem podania antagonistów receptorów purynergicznych P2 na zachowanie w modelu zwierzęcym spektrum autyzmu.

Część opisową rozprawy kończą prawidłowo sformułowane Wnioski i licząca 185 pozycji Literatura.

Ze względu na formę rozprawy, czyli cykl publikacji, recenzent dostaje do ręki materiał czytany zapewne wielokrotnie przez wszystkich autorów oraz zrecenzowany przez redakcje czasopism. Siłą rzeczy nie ma wielkiej szansy, aby na tym etapie znalazły się jeszcze jakieś znaczące niedoskonałości. Niczego takiego nie znalazłam zarówno jeśli chodzi o formę, jak i zawartość merytoryczną rozprawy.

Podsumowując, chciałabym podkreślić dużą wagę uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Dzięki zastosowaniu właściwych modeli przedklinicznych możliwe było uzyskanie informacji poszerzających wiedzę o molekularnym podłożu spektrum autyzmu i mających potencjalne znaczenie kliniczne. Doktorantka wykazała, że ekspozycja na kwas walproinowy w okresie prenatalnym wywołuje zmiany w przekazywaniu purynergicznym w trakcie rozwoju i prowadzi do zmian strukturalnych obserwowanych w okresie postnatalnym. Prenatalna ekspozycja na kwas walproinowy prowadząca do dysfunkcji przekazywania purynergicznego wywołuje aktywację mikrogleju przejawiającą się aktywacją procesów zapalnych oraz aktywacją ścieżki mTOR. Wykazała również, że zwiększona aktywność ścieżki mTOR w modelu zwierzęcym odpowiada za zmiany strukturalne i dysfunkcje na poziomie synaps. Bardzo interesującym wynikiem, o potencjalnie dużym

znaczeniu jest odkrycie, że zaburzenie przekaźnictwa purynergicznego prowadzą do zmian w zachowaniu zwierząt spójnych ze spektrum autyzmu. Wszystkie te wyniki są poprawnie udokumentowane i opisane i nie budzą wątpliwości i uwag krytycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tekst jednolity: Dz.U. z 2021 r. poz. 478. W związku z tym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii i Biofizyki o dopuszczenie Lidii Babiec, do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Prof. dr hab. Katarzyna Łukasiuk
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN
Ul. Pastura 3, 02-093 Warszawa
Email: k.lukasiuk@nencki.edu.pl
Tel: 505 165 467