

prof. Przemysław Rutkowski  
Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu  
z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marii Szrejder pt.**

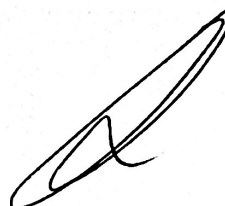
**„Rola kinazy białkowej AMP w regulacji funkcji kłębuszkowej bariery  
filtracyjnej i cytoszkieletu komórek podocytarnych.**

**Ocena formalna rozprawy**

Rozprawa doktorska została przygotowana w ramach badań przeprowadzonych w Pracowni Molekularnej i Komórkowej Nefrologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN. Promotorem pracy jest dr hab. inż. Agnieszka Piwkowska, prof. IMDiK PAN. Badania, których wyniki przedstawiono w cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej finansowane były z grantów Narodowego Centrum Nauki: SONATA BIS 4 (2014/14/E/NZ4/00358) oraz OPUS 9 (2015/17/B/NZ4/02658).

Autorka postawiła sobie za cel główny zbadanie roli kinazy AMP w regulacji przepuszczalności kłębuszkowej bariery filtracyjnej. Osiągnięty został on poprzez realizację celów szczegółowych:

1. Próba scharakteryzowania wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych sprzężonych z kinazą AMP, leżących u podstaw zmian dynamiki cytoszkieletu aktywnego komórek podocytarnych.
2. Ocena zależności między aktywnością kinazy AMP a ilością kanału wapniowego TRPC6 w podocytach.
3. Ocena wpływu aktywności AMPK w warunkach hiperglikemii na białka związane z cytoszkieletem aktywnym komórek podocytarnych, a także funkcję kłębuszkowej bariery filtracyjnej.
4. Identyfikacja wewnątrzkomórkowych mechanizmów wpływających na dynamikę cytoszkieletu aktywnego oraz funkcję komórek podocytarnych w warunkach farmakologicznej aktywacji receptorów P2Y z uwzględnieniem potencjalnej roli kinaz białkowych: AMPK, PKA oraz PKG.



Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w latach 2019-2020 w postaci dwóch prac doświadczalnych i jednej poglądowej. Doktorantka jest pierwszym autorem w całym prezentowanym cyklu:

Szrejder M, Rachubik P, Rogacka D, Audzeyenka I, Rychłowski M, Kreft E, Angielski S, Piwkowska A, Metformin reduces TRPC6 expression through AMPK activation and modulates cytoskeleton dynamics in podocytes under diabetic conditions, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020 1;1866(3):165610, IF 5,386,

Szrejder M, Rachubik P, Rogacka D, Audzeyenka I, Rychłowski M, Angielski S, Piwkowska A, Extracellular ATP modulates podocyte function through P2Y purinergic receptors and pleiotropic effects on AMPK and cAMP/PKA signaling pathways, *Arch Biochem Biophys*, 2020;695:108649 IF 3,480,

Szrejder M, Piwkowska A, AMPK signalling: Implications for podocyte biology in diabetic nephropathy, *Biol Cell*, 2019, 111(5):109-120., IF 3,333

Opublikowanie wyników badań w czasopismach o wysokim czynniku oddziaływania, łączny IF cyklu 12,199, w tak krótkim czasie dobrze świadczy o ich dużym i aktualnym znaczeniu. Natomiast fakt, że Doktorantka jest ich pierwszym autorem potwierdza jej wiodącą rolę w planowaniu wykonaniu i opracowaniu wyników.

#### Ocena merytoryczna rozprawy

Rozprawę rozpoczyna spis treści ułatwiający poruszanie się po manuskrypcie. Po nim wymienione są publikacje wchodzące w skład ocenianego cyklu. Za nimi podąża wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim. Ciekawy dodatek, do którego odniosę się na końcu recenzji stanowi rozdział przedstawiający argumenty wskazujące na innowacyjność wyników przedstawionych w dysertacji. Kolejny rozdział stanowi wstęp, w którym Autorka wprowadza czytającego w mechanizmy komórkowe będące konsekwencją wysokiego stężenia glukozy jak również możliwe interwencje zmniejszające wpływ hiperglikemii. Zakres przedstawionych w tym rozdziale wiadomości dobrze świadczy o wiedzy Doktorantki oraz umiejętności syntetycznego przedstawienia różnych wiadomości. Z punktu widzenia klinicysty warto było dodać, że problem cukrzycy dotyczy ponad 400 mln osób na całym świecie, a z tą chorobą związanych jest ponad 1,5 mln zgonów rocznie, co dodatkowo zwiększa znaczenie podjętych badań. Po wstępie następują jasno sprecyzowane cele główne i szczegółowe, przytoczone przeze mnie powyżej. Są one jasno sprecyzowane, chociaż

przy pierwszym myślę, że celem było scharakteryzowanie wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych sprzężonych z kinazą AMP a nie tylko „próba”. Materiał i metody zostały przedstawione w szczegółowy sposób na kolejnych czterech stronach dysertacji. Zaskoczyła mnie informacja, że lokalna Komisja Bioetyczna znajduje się w Bydgoszczy. Kolejne siedem stron stanowi omówienie i podsumowanie uzyskanych wyników. Autorka w sposób skondensowany i przystępny omawia oraz podsumowuje uzyskane wyniki stanowiące odpowiedzi na pytania zawarte w celach pracy. Na kolejnej stronie znajduje się osiem wniosków wyciągniętych na podstawie przeprowadzonych badań, odpowiadających celom pracy. Użycie w dwóch sformułowania „wydaje się prawdopodobne” może z jednej strony stanowić zarzut; z drugiej strony świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. Nie wątpię, że obecnie planowane są dalsze prace mające na celu zamianę prawdopodobieństwa na pewność o ile metody naukowe na to pozwolą. Kolejną częścią pracy stanowi 35 wybranych pozycji piśmiennictwa cytowanego prawidłowo na potrzeby omówienia opublikowanego cyklu prac. Kolejne 50 stron zajmują poświadczane przez Bibliotekę kopie prac składających się na dysertację. Na końcu dołączone są oświadczenia współautorów opublikowanych prac, potwierdzające zaangażowanie mgr Marii Szrejder w wykonane badania.

Na podstawie lektury opracowania oraz prac składających się na przedłożoną mi do oceny dysertację stwierdzam, że praca ta spełnia wszystkie wymagania art. 227 ust. 1 pkt. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce przy ubieganiu się o stopień doktora.

Przedstawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN o dopuszczenie mgr Marii Szrejder do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo ze względu na unikatowy charakter przeprowadzonych badań, wysoki współczynnik oddziaływania opublikowanego cyklu, a zwłaszcza uzyskanie po raz pierwszy odpowiedzi na pytania zawarte w podrozdziale „Innowacyjność rozprawy”, mogące stanowić w przyszłości przełożenie na działania kliniczne, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Gdańsk 30.05.2021

prof. dr hab. Przemysław Rutkowski

