



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



Warszawa, 13.11.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Tomasza Kuleszy

***pt. Rola transporterów fosforanowych w rozwoju kłębuszkowej kalcyfikacji
oraz w indukcji insulinooporności podocytów***

wykonanej w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego
pod opieką promotorską Pani dr hab. inż. Agnieszki Piwkowskiej, prof. IMDiK PAN

Na całym świecie na cukrzycę choruje ok. 540 mln ludzi, czyli blisko 8% dorosłej populacji. U niemal 40% diabetyków rozwija się nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek), prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek, zagrażającej życiu pacjenta.

Już same te liczby dają wyobrażenie o pandemicznym rozmiarze problemu i dobitnie przekonują o zasadności badań podjętych przez Pana mgr. Tomasza Kuleszę.

ul. Ilji Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
tel.: 22 55 41 104, faks: 22 55 41 106
e-mail: dziekan@biol.uw.edu.pl
<http://www.biol.uw.edu.pl>

Formalna ocena pracy

Rozprawa doktorska Pana mgr. Tomasza Kuleszy ma – przewidzianą przez Ustawodawcę – formę spójnego tematycznie zbioru publikacji; są to dwie prace oryginalne i jeden artykuł przeglądowy.

Do rozprawy zostały załączone wszystkie wymagane oświadczenia Współautorów. Dokumenty te nie pozostawiają wątpliwości co do wiodącego udziału Pana mgr. Tomasza Kuleszy w powstaniu każdej z prac.

Na dysertację składają się jednak nie tylko kopie opublikowanych prac, ale także ich obszernie omówienie w formie skróconej wersji klasycznej rozprawy doktorskiej (wstęp, cel, metodyka, opis najważniejszych wyników z bezpośrednimi odwołaniami do prac oryginalnych, wnioski, bibliografia). Taki zabieg zdecydowanie ułatwia lekturę prac oryginalnych, dodatkowo przekonując o ich spójności tematycznej.

Pan mgr Tomasz Kulesza ma lekkie pióro, jasno formułuje myśli – pracę czyta się z prawdziwą przyjemnością. Dysertacja nie jest jednak całkowicie wolna od błędów terminologicznych (wróć do tego w dalszej części recenzji) i stylistycznych. Pod względem edytorskim dysertacja została przygotowana z dużą starannością, a osobna pochwała należy się Autorowi za bardzo elegancką szatę graficzną pracy.

Merytoryczna ocena pracy

Wyniki przedstawione w dysertacji Pana mgr. Tomasza Kuleszy zostały wcześniej opublikowane w renomowanym czasopiśmie naukowym, co oznacza, że były już poddane wnikliwej ocenie ekspertów. Taka sytuacja zawsze bardzo ułatwia zadanie recenzentom prac doktorskich – ja też z niej skorzystam i skoncentruję się nie tyle na szczegółach (choć, przyznaję, pewne kwestie metodologiczne planuję z Doktorantem przedyskutować), co na całościowej ocenie wartości naukowej rozprawy.

Trzy publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej Pana mgr. Tomasza Kuleszy ukazały się w latach 2021-2023 (chronologicznie pierwszą była praca przeglądowa) w prestiżowym *Journal of Cellular Physiology* (IF₅ = 6,398). Co wymaga dodatkowego zaakcentowania, Pan mgr Tomasz Kulesza jest nie tylko pierwszym, ale także korespondencyjnym Autorem wszystkich publikacji.

Cele pracy zostały jasno sformułowane i w logiczny sposób wynikają z wcześniejszego stanu wiedzy. Do ich realizacji Pan mgr. Tomasz Kulesza wykorzystał adekwatne i nowoczesne metody; rozmach i różnorodność warsztatu opanowanego przez Doktoranta budzą nieklamany podziw. Nie dziwi więc, że uwieńczeniem pracy Pana mgr. Tomasza Kuleszy są bardzo interesujące i w pełni nowatorskie wyniki.

W publikacji z 2022 roku Pan mgr Tomasz Kulesza dowiódł, że przyczyną obserwowanej w warunkach hiperglikemii kalcyfikacji podocytów jest upośledzenie dokomórkowego transportu fosforanów, a przede wszystkim niedobór błonowego transportera fosforanów Pit1. Natomiast w publikacji z 2023 roku Doktorant skoncentrował się na korelacji między homeostazą fosforanową a insulinowrażliwością podocytów.

I to właśnie wskazanie białka Pit1 jako czynnika warunkującego odpowiedź podocytów na działanie insuliny zasługuje na miano najważniejszego osiągnięcia naukowego Pana mgr. Tomasza Kuleszy.

Tym zaś, co osobiście najbardziej cenię w pracy Pana mgr. Tomasza Kuleszy, jest mechanistyczne podejście do analizowanych problemów naukowych. Doktorant nie poprzestał na samym opisie obserwowanych zjawisk (choć już samo to byłoby dostatecznie ciekawe), ale niestrudzenie dążył do wyjaśnienia mechanizmów nimi kierujących, szukał związków przyczynowo skutkowych pomiędzy poszczególnymi elementami „układanki”.

Na koniec wspomnę jeszcze, że na uwagę zasługują nie tylko publikacje oryginalne Pana mgr. Tomasza Kuleszy, ale także artykuł przeglądowy, w całości poświęcony podocytarnym transporterom fosforanowym – Pit1 i Pit2. Uważam go za świadectwo osiągnięcia przez Doktoranta eksperckiego poziomu wiedzy.

Zagadnienia do dalszej dyskusji

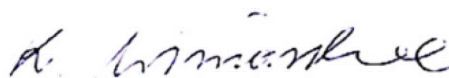
- 1) Mam wątpliwości, czy Autor wybrał najbardziej adekwatny zwierzęcy model cukrzycy (szczur z cukrzycą indukowaną streptozotocyną). Proszę o scharakteryzowanie „szczura streptozotocynowego” jako modelu ludzkiej cukrzycy (w tym o przedstawienie mechanizmu działania streptozotocyny) oraz podanie przykładów innych zwierzęcych modeli tej choroby, ze wskazaniem, które z nich są najużyteczniejsze w badaniach dotyczących insulinooporności.
- 2) Naukowca pracującego na zwierzętach nie mogę nie spytać o przestrzeganie zasady 3R podczas badań. Proszę przypomnieć, czym jest ta zasada, i wskazać konkretne przykłady jej zastosowania we własnej praktyce doświadczalnej.
- 3) Kwestie metodologiczne:
 - Autor za standardowe stężenie glukozy (SG) w swoich eksperymentach *in vitro* uznał stężenie 11 mM – dlaczego? Za normoglikemię u ssaka uważa się stężenie ok. 5 mM. Co więcej, 11 mM to wartość przyjęta przez samego Doktoranta jako graniczna – jak sprecyzowano w publikacji z 2022 roku, za chore na cukrzycę uznawane były szczury z glikemią >200mg/dl (>11 mM). Proszę o wyjaśnienie.
 - Opis procedur wykonywanych na zwierzętach nie jest dostatecznie szczegółowy. Nie przedstawiono przesłanki (np. źródła literaturowego), na podstawie której ustalono dawkę oraz sposób podania streptozotocyny; nie zamieszczono informacji o zastosowanej metodzie eutanazji. Ostatnia kwestia jest o tyle ważna, że niektóre środki stosowane do sedacji/eutanazji (np. izofluran) mogą wpływać na glikemię. Proszę o komentarz.
- 4) Kwestie nomenklaturowe i terminologiczne:
 - „szczur rasy Wistar”? „szczur szczepu Wistar”? „szczur stada Wistar”? – proszę o wskazanie (i uzasadnienie), którym określeniem powinien posłużyć się zawodowiec; proszę też o „rozkodowanie” kwestii kodów hodowlanych, które służą do profesjonalnego opisu szczepu/stada

- „środowisko cukrzycowe” – proszę mnie przekonać do poprawności tego sformułowania
- „sygnałowanie”, „sygnalizacja”, „przekazywanie sygnału” – proszę o komentarz, dlaczego Autor stosuje taką różnorodność sformułowań
- „glikuria” (str. 15) – czy Autor miał na myśli glikozurię?
- „choroba cukrzycowa” – domyślam się, że chodzi o „cukrzycową chorobę nerek” (a może o samą cukrzycę?); nazwa nie jest jednoznaczna
- „organy” – tu nie pozostawię miejsca na dyskusję: zwierzęta mają narządy!

Wniosek końcowy

W mojej opinii, rozprawa doktorska Pana mgr. Tomasza Kuleszy w pełni spełnia wymogi określone w art. 187 *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. Wnoszę zatem do Rady Naukowej IMDiK PAN o dopuszczenie Pana mgr. Tomasza Kuleszy 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 badań oraz ich istotny wkład w rozwój dziedziny; 2) publikację wyników w bardzo dobrym czasopiśmie (dwie prace oryginalne w *Journal of Cellular Physiology* o $IF_5 = 6,628$), wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.



Katarzyna Winiarska