

dr hab. Małgorzata Szultka-Młyńska, prof. UMK
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Wydział Chemii
ul. Gagarina 7
87-100 Toruń

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Patrycji Sokołowskiej

pt. „*Opracowanie mikrosystemu przepływowego Lab-on-a-chip do tworzenia i funkcjonalnej analizy modelu wyspy trzustkowej w warunkach fizjologicznych i cukrzycy typu 2*”

wykonanej w Katedrze Biotechnologii Medycznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej pod kierunkiem Promotora Pana prof. dra hab. inż. Zbigniewa Brzózki oraz Kopro promotora Pani prof. dr hab. Agnieszki Dobrzyń

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz American Diabetes Association (ADA) cukrzycę określa się jako grupę schorzeń metabolicznych o zróżnicowanej etiologii, charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii, wynikającej z upośledzenia wydzielania lub nieprawidłowego działania insuliny, bądź też współwystępowaniem obu tych zjawisk. Cukrzyca typu 2 jest najbardziej powszechną chorobą przemiany materii, dlatego też uznaje się ją za chorobę cywilizacyjną. Należy do grupy chorób metabolicznych. Zdefiniowanie zespołu metabolicznego oraz jasnych kryteriów jego rozpoznawania posiada istotne praktyczne znaczenie. Pozwala bowiem na wczesną identyfikację osób zagrożonych wystąpieniem cukrzycy typu 2 poprzez wprowadzenie skutecznego leczenia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku wymienionych chorób, ponieważ stanowią one główną przyczynę przedwczesnych zgonów wśród ludności europejskiej. Jak się szacuje, na cukrzycę oraz z powodu jej powikłań w ciągu roku w Europie umiera ok. 200 tysięcy chorych, co sprawia że zapobieganie i leczenie zespołu metabolicznego oraz jego poszczególnych składowych stanowi poważne wyzwanie współczesnej medycyny. Wśród czynników ryzyka zespołu metabolicznego na szczególną uwagę zasługuje podwyższony poziom glukozy charakterystyczny dla cukrzycy typu 2, której rozpowszechnienie w krajach o wysokim poziomie rozwoju cywilizacyjnego osiąga skalę epidemii. W przypadku cukrzycy typu 2 problem stanowi zmniejszona wrażliwość tkanek na



insulinę połączona z występowaniem zaburzeń funkcji wydzielniczej komórek β trzustki. Stanowi ona około 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Ten typ cukrzycy może przez wiele lat przebiegać w sposób utajony, nie dając jakichkolwiek objawów. Zbyt późno zdiagnozowana lub błędnie kontrolowana prowadzi do wystąpienia wielu niebezpiecznych powikłań, związanych z uszkodzeniem licznych narządów, a także skróceniem długości życia. Dlatego postuluje się podejmowanie badań przesiewowych, prowadzonych w kierunku tego schorzenia, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka, którymi w cukrzycy typu 2 są przede wszystkim osoby starsze. Od pewnego czasu niepokojącym zjawiskiem jest obniżanie się granicy wieku, w którym rozpoznaje się tę chorobę. Przyczynę takiego stanu rzeczy naukowcy upatrują w czynnikach środowiskowych, wśród których największą rolę odgrywa wysokoenergetyczna dieta połączona z brakiem aktywności fizycznej. W patogenezie cukrzycy typu 2 znamienne rolę zatem odgrywać będą czynniki genetyczne oraz środowiskowe.

Stąd też, niewątpliwie ważnym aspektem jest opracowanie innowacyjnych rozwiązań, po to aby zapobiegać wyżej opisanym schorzeniom. Zainteresowania naukowe Doktorantki dotyczą opracowywania mikrosystemów znajdujących zastosowanie w inżynierii komórkowej i biotechnologii. Zajmuje się Ona opracowaniem narzędzi typu *Lab-on-a-chip*, które stanowią mogą narzędzia do oceny wydzielania insuliny z komórek wysp trzustkowych. Koncepcja miniaturowych narzędzi, tzw. systemów *Lab-on-a-chip* po raz pierwszy pojawiła się w latach 90-tych i od tego czasu nastąpił ich gwałtowny rozwój w takich obszarach nauki jak chemia, biologia, biotechnologia i medycyna. Systemy *Lab-on-a-chip* definiowane są jako zintegrowane mikrolaboratoria na chipie, za pomocą których możliwe jest przeprowadzenie kompleksowej i wieloetapowej analizy. Głównym zagadnieniem badawczym Doktorantki było zbadanie czy możliwe jest opracowanie w mikroskali nowych, wiarygodnych rozwiązań konstrukcyjnych i metodycznych hodowli komórek *in vitro*, stosowanych między innymi do oceny toksyczności wybranych metod terapeutycznych. Ponadto, zbadła i oceniła czy możliwe jest odwzorowanie i naśladowanie funkcji określonego stanu chorobowego (cukrzycy typu 2). W ramach interdyscyplinarnych studiów doktoranckich podjęła badania nad symulacją cukrzycy typu 2 oraz badaniem wpływu kwasów tłuszczowych na wydzielanie insuliny. Ponadto, opracowała odpowiedniej, unikalnej geometrii mikroukład do hodowli komórek budujących trzustkę oraz zobrazowała wydzielane produkty. Nadrzędnym celem badań Doktorantki był wkład w rozwój skutecznej profilaktyki, jak i terapii cukrzycy typu 2.



W toku prowadzonych badań mgr inż. Patrycja Sokołowska realizowała wytyczone przez siebie cele jak:

- odwzorowanie morfologii wyspy trzustkowej z wykorzystaniem standardowych technik hodowli komórkowych,
- zaprojektowanie mikrosystemu przepływowego do tworzenia, hodowli oraz analizy pseudowysp z wykorzystaniem pomiarów fluorescencyjnych,
- odwzorowanie morfologii wyspy trzustkowej z wykorzystaniem interdyscyplinarnego podejścia opartego na połączeniu mikrotechnologii i wiedzy z zakresu biologii komórki,
- określenie użyteczności opracowanego modelu do badań przesiewowych potencjalnych środków terapeutycznych.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa obejmuje 146 stron maszynopisu podzielonych na szereg rozdziałów, wśród których można wymienić części typowe dla tego typu dzieł, czyli: streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, przegląd literatury, omówienie problemu badawczego, po czy umiejscowiono podsumowanie i wnioski, bibliografia (156 pozycji literaturowych, z czego ok. 85 % to prace starannie dobrane, opublikowane w ostatnim pięcioleciu), dorobek naukowy Autorki pracy doktorskiej. Tekst został napisany jasnym i poprawnym językiem. Autorka rozprawy doktorskiej znacząco utrudniła recenzentowi doszukania się niejasności i uchybień dbając o poprawność, także pod kątem gramatycznym i interpunkcyjnym.

Efektom pracy Doktorantki jest aż 6 publikacji naukowych związanych z tematyką doktoratu. Stanowią one zwartą całość przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej. Tak obszerne badania nie są opisane wcześniej w literaturze. Dodam w tym miejscu, iż tematyka badawcza jest według mojej opinii w pełni aktualna. Prowadzone badania finansowane były w ramach projektu naukowego Narodowego Centrum Nauki, Preludium 17 Nr. UMO-2019/33/N/ST4/02416 oraz projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie TRI-BIO-CHEM w ramach POWER 2014-2020.

Obowiązkiem recenzenta jest krytyczny komentarz ocenianej pracy. Jednakże, opisy problemu badawczego, jak i sposobu jego realizacji oraz uzyskane wyniki są zaprezentowane w sposób systematyczny i kompleksowy, co więcej poruszają wszystkie ważne aspekty, co świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki i wyjątkowej znajomości tematu. Podjęcie przez



Doktorantkę niniejszego tematu badawczego uważam za uzasadnione i niezwykle ważne z punktu widzenia metodologicznego i aplikacyjnego. Praca jest nowatorska, a otrzymane wyniki przedstawione zostały po raz pierwszy. Stwierdzam, że postawione cele pracy badawczej zostały w pełni zrealizowane, a osiągnięte wyniki stanowią istotny wkład w rozwój dziedziny.

Chciałabym podkreślić całokształt pracy Doktorantki. Oprócz dorobku przedstawionego do oceny w ramach realizacji pracy doktorskiej (6 publikacji związanych z tematyką doktoratu) mgr inż. Patrycja Sokołowska jest współautorem 4 publikacji i rozdziałów w monografiach, 1 patentu, 19 wystąpień na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz 3 nagród za dorobek naukowy.

Podsumowując, Doktorantka podczas realizacji projektu doktorskiego uzyskała bardzo bogaty materiał doświadczalny. Dotyczy on bardzo istotnego zagadnienia jakim jest opracowanie metod analitycznych związanych z rozwijaniem nowatorskich metod terapeutycznych. Dorobek Doktorantki uważam za bardzo istotny. Sześć prac związanych z tematyką doktoratu opublikowanych w uznanych przez środowisko naukowe czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania oraz patent, uważam za dowód dojrzałości oraz samodzielności naukowej Kandydatki. Podjęta tematyka jest aktualna i posiada potencjał aplikacyjny. Projekt rozprawy jest przemyślany, cele jasno określone i osiągnięte przy dużym nakładzie pracy. Wnioski są poparte danymi eksperymentalnymi i odniesieniami do stanu wiedzy w literaturze. Uzyskane i opisane w ramach niniejszej pracy wyniki bezspornie poszerzyły oraz usystematyzowały wiedzę w podjętym zakresie naukowym.

Wniosek końcowy

W związku z powyższym z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wszelkie warunki określone w stosownej Ustawie i **wniosuję do Rady Dyscypliny na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie mgr inż. Patrycji Sokołowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.** Jednocześnie ze względu na zaangażowanie w pracę badawczą Doktorantki, wartościowy naukowo i wysoki poziom merytoryczny badań, a także bogaty dorobek naukowy pragnę rekomendować niniejszą rozprawę doktorską **do wyróżnienia.**

Małgorzata Szultka-Młyńska

dr hab. Małgorzata Szultka-Młyńska, prof. UMK