

Łódź, 25-10-2024r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sałaga
Zakład Biochemii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Elizy Korkus pt. „Związki lipidowe zawarte w owocach rokitnika zwyczajnego (*Hippophae rhamnoides* L.) jako ligandy receptorów sprzężonych z białkiem G zaangażowanych w utrzymanie homeostazy glukozy”.

Autorką przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej jest mgr inż. Eliza Korkus, która uzyskała tytuł magistra 14.09.2018 r. na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. Doktorantka nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie technologia żywności i żywienia. Na podstawie informacji udzielonych przez Dziekanat Pani mgr inż. Eliza Korkus aktualnie zatrudniona jest w Instytucie Biotechnologii Molekularnej i Przemysłowej Politechniki Łódzkiej na stanowisku asystenta badawczo-dydaktycznego.

W skład pracy doktorskiej wchodzi cykl siedmiu publikacji wydanych w renomowanych czasopismach branżowych. Prace te zostały recenzowane w ramach systemu oceny *peer-review*. Wyniki badań przedłożone w rozprawie były też prezentowane na krajowych konferencjach naukowych. Doktorantka odbyła 3-miesięczny staż naukowy w Uppsala University w Szwecji gdzie pozyskała materiały niezbędne do wykonania badań.

Obecnie największe nadzieje na postęp w opracowywaniu nowych terapii farmaceutycznych wiąże się głównie z definiowaniem kolejnych, atrakcyjnych farmakologicznie celów molekularnych oraz poszukiwaniu nowych substancji chemicznych o zoptymalizowanym działaniu na te cele. Mgr inż. Eliza Korkus, najpewniej kierując się takimi właśnie przesłankami, przedstawiła do recenzji pracę doktorską, w której poszukuje nowych możliwości interwencji farmakologicznych opartych o związki pochodzenia naturalnego, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Terapia zaburzeń związanych z homeostazą glukozy z wykorzystaniem substancji pochodzenia naturalnego pozostawia duże pole do poprawy i stanowi bardzo ciekawe wyzwanie badawcze z pogranicza biotechnologii i farmakologii.

Przedłożona do recenzji dysertacja posiada streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wstęp teoretyczny, który w sposób rzetelny i klarowny mówi o najważniejszych zaganieniach związanych z homeostazą glukozy w organizmie człowieka oraz o właściwościach związków bioaktywnych pochodzących z rokitnika zwyczajnego (*Hippophae rhamnoides* L.). Doktorantka trafnie dobrała pozycje literaturowe, którymi podparła informacje zawarte we wstępie teoretycznym oraz w pozostałych podrozdziałach. Są to artykuły, opublikowane w wiodących periodykach, zawierające najważniejsze informacje dotyczące problemów opisywanych w rozprawie, takich jak gospodarka glukozowa organizmu, aktywność biologiczna kwasów tłuszczowych oraz ścieżki sygnałowe zależne od GPCR, które wpływają na kontrolę wydzielania insuliny i GLP-1.

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a jej cel został jasno sformułowany. Cele szczegółowe dokładnie odzwierciedlają prace badawcze, które Doktorantka wykonała. W mojej ocenie obrany przez Autorkę cel jest istotny w punktu widzenia

dyscypliny naukowej a jego osiągnięcie znacząco poszerza aktualny stan wiedzy na temat funkcji kwasów tłuszczowych w organizmie.

Doktorantka w sposób bardzo dokładny i jasny dla czytelnika opisuje zastosowane metody badawcze z uwzględnieniem wszystkich szczegółów niezbędnych do odtworzenia zastosowanych warunków eksperymentalnych. Na pochwałę zasługują bardzo klarowny sposób w jaki Autorka opisuje motywacje dla zastosowania każdej z metod oraz ich istotę/mechanizm. Kolejna sekcja rozprawy doktorskiej poświęcona jest opisowi wyników uzyskanych w poszczególnych eksperymentach. Rodział ten napisany jest w sposób przejrzysty i zrozumiały, zawiera wszystkie informacje niezbędne do odpowiedniej interpretacji danych oraz wskazuje czytelnikowi dlaczego podjęto konkretne wybory, np. dotyczące stężeń badanych związków, czy zastosowanych modeli w toku prac eksperymentalnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka nie tylko scharakteryzowała aktywności badanych substancji, ale również mechanizm ich działania. Pozwoliły na to przede wszystkim rozbudowane badania dotyczące pomiaru wewnątrzkomórkowego cAMP i Ca^{2+} . Autorka uwzględniła też dodatkową ścieżkę sygnałową związaną z systemem inkretynowym, który pełni bardzo ważną funkcję dodatkowego regulatora poziomu glukozy we krwi.

Następnie, w sekcji poświęconej dyskusji, Autorka podjęła próbę interpretacji uzyskanych wyników i wytłumaczenia zaobserwowanych zjawisk. Dokonuje m. in. trafnej, komparatywnej analizy posługując się dobrze dobranymi pozycjami literaturowymi. Porównanie wyników własnych z tymi uzyskanymi przez innych autorów pomaga w pełnym zrozumieniu tego dlaczego związki bioaktywne pochodzące z rokitnika zyczajnego wykazują właściwości stabilizujące gospodarkę glukozową organizmu. Ponadto wyjaśniona jest w tej sekcji budowa oleosomów oraz sposób ich otrzymywania i podstawowe właściwości fizyczne materiału otrzymanego z różnych odmian rośliny. Kwestią nie do końca zrozumiałą dla recenzenta jest natomiast umieszczenie części wyników własnych Autorki w rozdziale dotyczącym dyskusji, do czego szczegółowo odnosi się jedno z pytań na końcu niniejszej recenzji.

Praktyczny aspekt niniejszej rozprawy doktorskiej dotyczy przede wszystkim metod otrzymywania, oczyszczania i trawienia oleosomów i lipidów uzyskanych z materiału roślinnego. Dotyczy to również bardzo ciekawego porównania aktywności biologicznej oleosomów uzyskanych z różnych odmian rokitnika zyczajnego. Pozostała część pracy ma charakter przede wszystkim podstawowy, poszerzający stan wiedzy, co wynika z charakteru prac prowadzonych na liniach komórkowych.

Podsumowując, wysoko oceniam sposób zaplanowania i przeprowadzenia badań w niniejszej dysertacji. Uważam, że zastosowane metody badawcze są adekwatne do pytań, które postawiła sobie Autorka. Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska jasno pokazuje, że Autorka posiada szeroką wiedzę na temat zagadnień naukowych, którymi się zajmuje. Jej wkład w wykonane badania jest znaczący czego potwierdzeniem jest jej pozycja pierwszego autora większości publikacji, w których opisane zostały opisane wyniki.

Chciałbym prosić Autorkę rozprawy o ustosunkowanie się podczas publicznej obrony do kilku pytań i komentarzy, które nasunęły mi się podczas czytania jej pracy:

1. Rys. 34 i 35: uzyskane wyniki pokazują wyraźną różnicę w cytotoksyczności cPOA i tPOA na liniach komórkowych MIN6 i EndoC- β H1. Jak Pani sądzi co może być przyczyną takiej różnicy w działaniu tych izomerów?

2. Rys. 38, 39 i 40: badania przepuszczalności błony komórkowej z wykorzystaniem jodku propidyny pokazały, że występują różnice w wartości mierzonego parametru pomiędzy olejami nietrawionymi i trawionymi, np. O vs. OT lub Prozracznaja vs. Prozracznaja (trawiony). Czy poddała Pani analizie statystycznej te wyniki i czy mogą one mieć, według Pani, wpływ na różnice w aktywności biologicznej tych olejów i oleosomów?
3. Rys. 51: jak wytłumaczy Pani zastosowanie dwóch różnych genów metabolizmu podstawowego w badanych liniach komórkowych? Czy w takiej sytuacji możemy porównywać wyniki ekspresji receptorów pomiędzy tymi liniami?
4. Rys. 65: zastosowani w tym eksperymencie antagoniści, np. DC, CID w sposób istotny statystycznie obniżyli poziom Ca^{2+} w stosunku do komórek traktowanych olejami lub kwasami tłuszczowymi. Jednocześnie obserwowany efekt blokowania receptora jest liczbowo niewielki. Czy taki wpływ antagonisty można uznać za znaczący efekt biologiczny?
5. Część danych pochodzących z Pani prac znajduje się w części poświęconej dyskusji, np. Tabela 10, Rys. 76. Czym był podyktowany wybór polegający na nie umieszczeniu tych danych w sekcji dotyczącej wyników badań?
6. Uwaga o charakterze językowym dotycząca sformułowania „stronnicze właściwości sygnalizacyjne receptora”: czy nie uważa Pani, że lepszym wyborem byłoby w tym przypadku uniknięcie dosłownego tłumaczenia angielskich słów „biased signaling” i użycie frazy „selektywne właściwości sygnalizacyjne receptora”? Takie sformułowanie oddaje według mnie istotę opisywanego zjawiska czyli możliwość aktywacji różnych ścieżek sygnałowych przez ten sam receptor w zależności od przyłączonego do niego liganda.

Chciałbym podkreślić, że pomimo postawionych powyżej pytań i komentarzy bardzo wysoko oceniam przedstawioną do recenzji pracę doktorską. Rozprawa zawiera bogaty materiał, który wymagał wykonania licznych eksperymentów oraz walidacji zastosowanych modeli badawczych. Stwierdzam więc z całym przekonaniem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wszelkie warunki określone w stosownych aktach prawnych i wnioskuję do Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywienia Politechniki Łódzkiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr inż. Elizy Korkus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Sałaga
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Date / Data:
2024-10-23 09:26

Łódź, 25-10-2024r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Sałaga
Zakład Biochemii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr inż. Elizy Korkus pt. „Związki lipidowe zawarte w owocach rokitnika zwyczajnego (*Hippophae rhamnoides* L.) jako ligandy receptorów sprzężonych z białkiem G zaangażowanych w utrzymanie homeostazy glukozy”.

Biorąc pod uwagę dużą wartość prezentowanych badań, które znacząco poszerzają obecny stan wiedzy oraz fakt ich opublikowania w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i pomyślnie wykorzystanie w macierzystej jednostce materiałów pozyskanych w ramach wymiany zagranicznej wnioskuję do Rady Dyscypliny Technologia Żywności i Żywnienia Politechniki Łódzkiej o wyróżnienie pracy.



Signed by /
Podpisano przez:

Maciej Sałaga
Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Date / Data: 2024-
10-23 09:27