

Olsztyn, 14 lipca 2021 roku
Prof. dr hab. Izabela Wocławek-Potocka,
Zakład Biologii Gamet i Zarodka
Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności
Polskiej Akademii Nauk
ul. Tuwima 10,
10-747 Olsztyn
tel.: 089 5393155,
i.woclawek-potocka@pan.olsztyn.pl

OCENA

PRACY DOKTORSKIEJ MGR JUSTYNY GOGOLI - MRUK

wykonanej w Zakładzie Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Instytutu Zoologii i
Badań Biomedycznych, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
pod opieką naukową Pani dr hab. Anny Ptak, prof. UJ,
nt.

**Molekularny mechanizm działania egzogennych związków hormonalnie czynnych
w biologii ludzkich ziarniszczyków jajnika**

Recenzja została przygotowana na wniosek Rady Wydziału Biologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, zgodnie z wymaganiami art. 20 ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003, Nr 65, poz. 595 z późn. zm.)

Pani mgr Justyna Gogola-Mruk przedłożyła do oceny rozprawę doktorską zatytułowaną: „*Molekularny mechanizm działania egzogennych związków hormonalnie czynnych w biologii ludzkich ziarniszczyków jajnika*” - wykonaną pod opieką naukową dr hab. Anny Ptak, prof. UJ.

Recenzowana praca doktorska liczy w sumie 118 stron maszynopisu w ramach których zostały zawarte następujące rozdziały: streszczenie, wykaz publikacji, wstęp, model badawczy, zadania badawcze, publikacje, oświadczenia współautorów, dyskusja oraz piśmiennictwo. Układ pracy jest poprawny, zgodny z ogólnie przyjętymi normami.

Rozprawa doktorska Pani Justyny Gogoli-Mruk to cykl spójnych tematycznie, oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w latach 2018-2021. Prace te ukazały się w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Chemosphere*, dwie w *Toxicology* oraz *Molecular and Cellular Endocrinology*.

W oświadczeniach dołączonych do każdej publikacji Doktorantka opisała swój wkład procentowy w powstanie każdej z prac. Z załączonych oświadczeń jasno wynika, że udział Doktorantki w powstanie wymienionych publikacji był znaczący. Wieloautorstwo prac, w przypadku podejmowanej przez Doktorantkę złożonej problematyki jest dodatkowym atutem zespołu w którym powstała praca, i świadczy o umiejętności twórczej kooperacji. Prezentowany doktorat jest samodzielnym, nowatorskim dziełem naukowym o dużym znaczeniu poznawczym, przeprowadzonym metodycznie we wzorowy sposób. Współdział w opracowaniu koncepcji badań i celów badawczych, wykonanie niezbędnych analiz laboratoryjnych, interpretacja wyników oraz przygotowanie tekstu manuskryptów, to w dużej mierze samodzielna praca Doktorantki. Jestem przekonana, że przeprowadzenie doświadczeń na tak wysokim poziomie i prawidłowa analiza uzyskanych wyników byłyby utrudnione bez zaangażowania i pomocy ze strony Opiekuna Naukowego Pani dr hab. Anny Ptak.

Dzięki opublikowaniu wyników doktoratu w dobrych, międzynarodowych czasopismach recenzent nie musi dokonywać żmudnej pracy korektorskiej, sprawdzania błędów językowych czy niedostatków stylistycznych. Dyskusja z autorem takiego doktoratu jest więc raczej rozważaniem wagi jego prac, ewentualnie naukowej polemiki z opublikowanymi już poglądami.

Podjęte przez mgr Justynę Gogolę-Mruk badania wpisują się w nurt prac dotyczących wyjaśnienia mechanizmów wpływu trwałego zanieczyszczenia środowiska na rozwój ludzkich ziarniszczków jajnika. Potrzebę prowadzenia badań naukowych w tych obszarach badawczych uzasadniają dane epidemiologiczne dotyczące codziennego narażenia populacji ludzkiej na działanie związków zaburzających funkcje endokrynne (EDCs), poprzez wzmacnianie lub hamowanie działania endogennych hormonów regulujących procesy rozrodcze człowieka. Wyniki badań środowiskowych jak również dane literaturowe jasno dowodzą, że EDCs, pomimo zakazu ich stosowania nadal obecne są w środowisku, a nawet w płynie pęcherzykowym w jajniku kobiet, co daje im możliwość bezpośredniego wpływu na powstawanie i progresję ziarniszczków jajnika. Doktorantka w prezentowanym wstępie przytacza dane literaturowe na temat korelacji stężeń EDCs obecnych w środowisku z wyższym ryzykiem zachorowania na nowotwory

hormonozależne, jak również opisuje możliwości aktywacji ścieżek sygnałowych zaangażowanych w progresję nowotworów poprzez wpływ EDCs jako antagonistów jak i agonistów receptorów hormonów płciowych.

Wobec powyższych danych i braku informacji na temat mechnizmów działania EDCs, skumulowanych w płynie pęcherzykowym jajnika kobiet oraz możliwości wpływu tych związków na progresję raka jajnika, podjęcie przez mgr Justynę Gogolę-Mruk badań w tym kierunku należy uznać za trafny wybór.

We wstępie Autorka dysertacji wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące badań środowiskowych i możliwości akumulacji EDCs w płynie pęcherzykowym jajnika kobiet. W kolejnych podrozdziałach Wstępu znajdujemy szczegółowy opis danych literaturowych na temat nowotworów jajnika, oraz zbadanych ścieżek sygnałowych, w jednym z wybranych do badań rodzaju nowotworu, jak również opis molekularnego mechnaizmu działania związków aktywnych hormonalnie. Rola Wstępu pracy doktorskiej z jednej strony polega na wprowadzeniu czytelnika bezpośrednio w przedmiot badań, a z drugiej strony jest źródłem informacji o wiedzy i stopniu przygotowania autora do prowadzenia badań w danym kierunku. W mojej ocenie Doktorantka wywiązała się z tych zadań w stopniu bardzo dobrym.

W kolejnym rozdziale rozprawy doktorskiej sformułowano cele badawcze, które jasno wynikają z założonej hipotezy. W dalszej kolejności, Doktorantka szczegółowo opisała model badawczy, oraz zrealizowane w ramach podjętych badań zadania badawcze, odnosząc się w opisie do poszczególnych opublikowanych już prac. W mojej ocenie jest to działanie bardzo istotne w znacznym stopniu ułatwiające zrozumienie i analizę uzyskanych w ramach dysertacji wyników.

Ostatni rozdział dysertacji – Dyskusja, jest przykładem dobrej analizy uzyskanych wyników i umiejętności ich konfrontacji z wynikami i spostrzeżeniami prezentowanymi przez innych autorów. Szczególnie ciekawe jest wykazanie przez autorkę różnic w kontekście proliferacyjnego działania mieszaniny EDCs, w zależności od typu ziarniszczaaka, wynikających ze zróżnicowanej ekspresji receptorów estrogenowych oraz receptora IGF1R. Jest to bez wątpienia wbudowanie nowej cegiełki w zakresie zrozumienia mechanizmu działania mieszaniny EDCs na progresję młodzieńczego oraz dojrzałego typu badanego nowotworu. Podobnie, wykazanie bezpośredniego, stymulującego wpływu mieszaniny EDCs na progresję dojrzałego typu ziarniszczaaka jajnika poprzez wpływ na proliferację i inwazyjność komórek, w przeciwieństwie do braku bezpośredniego działania w młodocianym typie nowotworu, zasługują na szczególne

podkreślenie. Niewątpliwy wkład w rozwój nauk zarówno podstawowych jak i w dalszej perspektywie stosowanych mają również wyniki dotyczące wyjaśnienia pośredniego mechanizmu stymulacji wydzielania E2 oraz IGF1 z zaangażowaniem klasycznych oraz nieklasycznych receptorów estrogenowych pod wpływem mieszaniny EDCs w progresji dojrzałego typu ziarniszcza. Dodatkowo, Autorka Dysertacji udowodniła, że mieszanina EDCs stymulując metabolizm w młodzieńczym typie ziarniszcza, obniża poziom wydzielanego E2 pośrednio przyczyniając się do jego progresji, co z kolei może opóźnić możliwości diagnostyczne.

Pracę kończy 5 prawidłowo sformułowanych wniosków.

Ocena końcowa: Podsumowując, przedstawiona do oceny praca doktorska jest oryginalną, wartościową pracą naukową, opisującą nowe mechanizmy działania, obecnych w płynie pęcherzykowym jajnika kobiet substancji pochodzących z trwałych zanieczyszczeń środowiska. Przeprowadzone badania wymagały od Doktorantki sporego zaangażowania organizacyjnego i opanowania nowoczesnych i żmudnych technik badawczych. O ilości pracy włożonej w realizację przeprowadzonych eksperymentów świadczy nie tylko obszerny i nowoczesny warsztat ale również znajomość bardzo aktualnej i dobrze dobranej literatury. Biorąc powyższe pod uwagę, praca doktorska mgr Justyny Gogoli - Mruk pt.: „*Molekularny mechanizm działania egzogennych związków hormonalnie czynnych w biologii ludzkich ziarniszcza jajnika*” wykonana pod opieką naukową dr hab. Anny Ptak, prof UJ, w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o Stopniach i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w zakresie sztuki *(Dz. U. Nr 65, poz. 595*) wraz z późniejszymi zmianami. Dlatego też przedkładam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Justyny Gogoli - Mruk do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne, oraz o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Z poważaniem

Olsztyn, 14 lipca 2021 r.

prof. dr hab. n. wet. Izabela Wocławek-Potocka

Izabela Wocławek-Potocka