



Prof. dr hab. n. med. Barbara Łukomska
Zakład Neurobiologii Naprawczej
Email: barbara.lukomska@imdik.pan.pl

Recenzja

Rozprawy Doktorskiej mgr Sylwii Nogi
pt. *„Ocena biogodności oraz wpływu podłoża opartych o związki grafenu
na właściwości funkcjonalne ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych
w kontekście ich zastosowań w naprawie uszkodzeń niedokrwiennych tkanek”*

wykonanej pod kierunkiem Promotora w osobie Pani Prof. dr hab. Ewy Zuby-Surmy,
w Zakładzie Biologii Komórki Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zagadnieniem naukowym, podjętym przez mgr Sylwię Nogę w Jej pracy doktorskiej były ludzkie mezenchymalne komórki macierzyste wyizolowane z galarety Whartona sznura pępowiny (UC-MSCs) w kontekście ich potencjalnego zastosowania w procesach naprawczych uszkodzeń, powstałych w wyniku niedokrwienia tkanek. Kompleksowe badania stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej, będącej podstawą ubiegania się przez Kandydatkę o nadanie stopnia doktora nauk biologicznych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne, dotyczą wykorzystania podłoża grafenu do modyfikacji właściwości funkcjonalnych UC-MSCs hodowanych *in vitro* przed ich przeszczepieniem. Koncepcja podjętych badań, zaproponowanych w pracy doktorskiej wynika z obecnego stanu wiedzy, a przedmiot zastosowania egzogennych komórek macierzystych w celach terapeutycznych jest wysoce aktualny.

Terapia regeneracyjna z wykorzystaniem komórek macierzystych w celu odtworzenia uszkodzonych tkanek i narządów jest zagadnieniem, budzącym zainteresowanie gremiów naukowych i środowisk medycznych od dwóch dekad. Z dotychczasowych badań eksperymentalnych wiadomo, iż pozytywne efekty transplantacji komórek macierzystych wynikają nie tylko z ich bezpośredniego działania, w tym różnicowania się w oczekiwane efekty w rejonie uszkodzenia, ale także z ich protekcyjnego działania i stymulacji endogennych procesów naprawczych. W ostatnich latach dużym zainteresowaniem wśród naukowców i klinicystów cieszą się mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs). Łatwość pozyskiwania MSCs z różnych źródeł, ich niska immunogenność i zdolności immunomodulacyjne sprawiają, iż komórki te mogą być przeszczepiane nie tylko w układzie auto-, ale również allogenicznym. Ponadto ich właściwości parakrynne, anti-apoptotyczne i wielokierunkowa zdolność do różnicowania jest wykorzystywana w próbach eksperymentalnych i klinicznych terapii wielu schorzeń, w tym chorób sercowo-naczyniowych. Należy jednak przyznać, że dotychczasowe wyniki badań nie są w pełni zadowalające stąd poszukuje się metod modyfikacji MSCs przed ich transplantacją w celu lepszego ukierunkowania ich różnicowania czy współdziałania z mikrośrodowiskiem tkanek biorcy, także z wykorzystaniem mechanizmów chroniących przeszczepione komórki przed niekorzystnymi dla regeneracji procesami toczącymi się w obszarze uszkodzenia. Jednym ze sposobów są współhodowle MSCs z biomateriałami, służącymi nie tylko, jako mechaniczne rusztowanie dla komórek, ale umożliwiające ich wzajemne oddziaływanie. Wśród nich obiecującym nośnikiem wydaje się grafen nazywany materiałem przyszłości ze względu na swoje unikalne właściwości fizyko-chemiczne. Od czasu jego odkrycia nagrodzonego Nagrodą Nobla w roku 2010, grafen i

jego pochodne wykorzystuje się w biotechnologii i medycynie. Struktura grafenu i grupy zawierające tlen zapewniają biokompatybilność materiału z komórkami zwierzęcymi. Tlenek grafenu zaimplementowany w badaniach UC-MSCs, będących przedmiotem pracy doktorskiej Kandydatki i otrzymane wyniki poszerzają naszą dotychczasową wiedzę o nowych możliwościach zastosowania grafenu.

Formalny opis rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny praca doktorska spełnia w pełni wymogi formalne rozprawy doktorskiej. Starannie opracowany manuskrypt rozprawy doktorskiej zawiera 152 strony, na których mieści się tekst pracy wraz ze streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz spis 233 pozycji piśmiennictwa. Praca ilustrowana jest 31 rycinami, które dobrze uzupełniają tekst pracy i ułatwiają poznanie dotychczasowej wiedzy, zawartej we wstępie, metod badawczych i wyników eksperymentalnych Kandydatki. Rozprawa dzieli się na 6 rozdziałów, których układ, kolejność i proporcje są właściwe i zgodne z zasadami przyjętymi w redagowaniu prac naukowych o charakterze dysertacji doktorskich. Treść rozprawy doktorskiej jest zgodna z tytułami poszczególnych rozdziałów, a jej układ jest przejrzysty. Ponadto manuskrypt pracy doktorskiej zawiera bardzo przydatny spis używanych w treści skrótów, co znacznie ułatwia czytanie tekstu.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

W pierwszym rozdziale pracy zatytułowanym *Wstęp*, na podstawie szerokiego przeglądu liczącego 153 pozycje piśmiennictwa, Kandydatka przedstawiła zagadnienia dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego, charakterystykę komórek macierzystych, w tym mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs), ich funkcji i mechanizmu działania oraz zastosowania MSCs w regeneracji uszkodzonych struktur związanych z przebiegiem chorób sercowo-naczyniowych. Osobny podrozdział dotyczył grafenu i jego pochodnych, jako biomateriałów wykorzystywanych w biotechnologii i medycynie wspomagających zastosowanie egzogennych komórek macierzystych w terapii nieuleczalnych schorzeń. Oprócz informacji na temat cech reologicznych grafenu zostały przedstawione dotychczasowe próby jego użycia w badaniach biomedycznych. Ten rozdział został przygotowany bardzo starannie, a dobór merytoryczny omówionych w nim zagadnień w pełni koreluje z postawionymi celami badań w pracy doktorskiej.

Z recenzenckiego obowiązku pozostaje mi wskazanie nielicznych uchybień w tym błędów edytorskich i nieprawidłowych pod względem merytorycznym lub językowych określeń takich jak:

- na str. 28 - Doktorantka używa określenia „*tkanka sercowa*”, choć w organizmie człowieka nie ma takiej tkanki
- na str. 37 - Doktorantka stosuje określenie „*kohodowla*” zamiast *współhodowla*

Cel pracy został jasno przedstawiony zgodnie z tematem pracy doktorskiej, a zaproponowane cele szczegółowe zostały dobrze zaplanowane z uwzględnieniem różnych aspektów badanego zagadnienia, co świadczy o dojrzałości Kandydatki i Jej dużej wiedzy merytorycznej.

Materiały wybrane do badań, w tym ludzkie mezenchymalne komórki macierzyste izolowane z galarety Whartona sznura pępowiny i związki grafenu stanowią dużą wartość nie tylko z punktu widzenia ich użyteczności, jako potencjalnych narzędzi badawczych, ale także mogących znaleźć zastosowanie w eksperymentalnych terapiach chorób sercowo-naczyniowych, co było przedmiotem obecnej dysertacji doktorskiej Kandydatki. Na szczególne podkreślenie zasługuje jednorodny materiał badawczy, jaki stanowiły UC-MSCs wykorzystywane do badań, pobrane tylko od dwóch dawczyń.

Do tej części pracy mam jedną uwagę merytoryczną:

- na str. 39 (Izolacja ludzkich UC-MSC) Doktorantka pisze, że „*wyzolowano 2 linie komórek UC-MSCs*”. Nie mogę się zgodzić z tym terminem, to nie są linie komórek a populacje UC-MSCs, namnażane w późniejszych hodowlach do dalszych badań

Metody eksperymentalne zostały dobrze zaplanowane z uwzględnieniem różnych aspektów badanego zagadnienia. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt przeprowadzenia badań nie tylko z udziałem standardowych technik laboratoryjnych, takich jak: hodowla komórek, immunocytochemia, cytometria przepływową, analizy immunoenzymatyczne czy testy biologii molekularnej, lecz także nowych, autorskich osiągnięć metodycznych Kandydatki w tym opracowania podłoży grafenu, pozwalających na hodowlę ludzkich MSCs *in vitro*, które otwierają drogę do dalszych badań. Wszystkie te metody zostały bardzo precyzyjnie omówione, choć w niektórych z nich zabrakło szczegółów pozwalających na dokładne zrozumienie technik szczególnie osobom niezajmującym się nimi w swojej pracy badawczej.

Do tej części pracy mam nieliczne uwagi oraz pytanie inspirowane ciekawością naukową:

- na str. 40 (Izolacja ludzkich UC-MSC) Doktorantka używa określenia „*pelet komórek*” zamiast osad komórek
- na str. 43 (Ocena potencjału chondrogennego i osteogennego) Doktorantka pisze, że „*w celu potwierdzenia różnicowania UC-MSCs w kierunku chondrocytów czy osteoblastów wykonała badania histochemiczne*”, choć termin histochemia jest zarezerwowany do badania tkanek, a do oceny komórek służą badania cytochemiczne
- na str. 50; 52; 54 (Ocena UC-MSCs hodowanych na podłożach grafenu) brak jest informacji, w jaki sposób Doktorantka uzyskiwała przylegające do powierzchni grafenu komórki UC-MSCs w celu wykonania testów funkcjonalnych proliferacji, apoptozy, różnicowania czy pasażowania komórek. Czy stosowano tutaj enzym TrypLE tak jak w przypadku hodowli UC-MSCs na podłożach polistyrenowych? Jeśli tak, to jak TrypLE wpływał na grafen i czy otrzymane zawiesiny komórek nie zawierały domieszki grafenu?
- na str. 57 - Doktorantka używa określenia „*waga zwierzęcia*” zamiast masa ciała zwierzęcia

Wyniki badań stanowiące czwarty rozdział rozprawy doktorskiej zostały przedstawione na 47 stronach manuskryptu, zawierających 21 rycin i 3 tabele. Zwięzły opis otrzymanych przez Kandydatkę wyników jasno ilustruje poszczególne wątki zagadnienia sformułowane wcześniej, jako cele badawcze.

Pierwszy etap badań dotyczył szeroko pojętej charakterystyki UC-MSCs wyizolowanych z galarety Whartona sznura pępowiny. Wykorzystanie wybranych antygenów, jako typowych markerów ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych i potwierdzenie ich multipotencjalnych właściwości do różnicowania się w kierunku adipocytów, chondrocytów i osteoblastów potwierdziły przynależność wyizolowanych przez Kandydatkę komórek do populacji mezenchymalnych komórek macierzystych. Z uwagi na wysoki potencjał parakryny MSCs badania te zostały poszerzone o charakterystykę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych uwalnianych z UC-MSCs (UC-MSCs-EVs) podczas ich hodowli *in vitro*. Dodatkowo wykonano analizę transkryptomyczną UC-MSCs i UC-MSCs-EVs ze szczególnym uwzględnieniem tych genów, których transkrypty mRNA i miRNA uczestniczą w procesach biologicznych, stanowiących przedmiot badań Kandydatki w przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej. Jednak, biorąc pod uwagę wzajemną sieć powiązań miRNA-mRNA oraz interakcji poszczególnych szlaków sygnalizacyjnych, ostateczny efekt tych zmian jest trudny do przewidzenia. Wśród transkryptów genów o wysokiej ekspresji w badaniach będących przedmiotem pracy doktorskiej Kandydatki zostały zidentyfikowane geny zaangażowane w procesy angiogenezy i kardiomiogenezy, a także grupy genów biorące udział w odpowiedzi immunologicznej. Wyniki tych badań wskazują, iż wyizolowane UC-MSCs i ich pochodne w postaci EVs mogą mieć zdolności regeneracyjne uszkodzonych struktur tkankowych po przeszczepie.

Drugi etap eksperymentalny polegał na opracowaniu podłoży grafenu, które wykazują najwyższą biokompatybilność z UC-MSCs podczas ich hodowli *in vitro*. W badaniach tych Kandydatka porównywała

wpływ wielkości płatków tlenku grafenu (GO), stopień redukcji zredukowanego GO, grubość warstwy podłoża GO a także rodzaj rozpuszczalnika, wykorzystanego do przygotowania zawiesiny GO na wybrane właściwości funkcjonalne UC-MSCs, hodowanych na różnych podłożach grafenu. Do oceny zastosowano testy mierzące żywotność UC-MSCs, ich zdolność do adhezji, proliferację i aktywną migrację. Wstępna analiza różnych form zawiesiny grafenu wykazała, że podłoża przygotowane z dużych płatków tlenku grafenu (GO dp), zawieszonych w etanolu lub nisko zredukowanym Polifenonem 60 tlenku grafenu (rGO), zawieszonym w wodzie, o niewielkiej grubości warstwy (5-25µg/ml) mają najkorzystniejszy wpływ na żywotność UC-MSCs ocenianą w teście aktywności dehydrogenazy mleczanowej podczas 24-godzinnej hodowli komórek *in vitro*. Te podłoża zastosowano do dalszych badań mających na celu ocenę ich ewentualnego wpływu na inne cechy UC-MSCs hodowanych w dłuższych przedziałach czasowych. Analiza morfologii i proliferacji UC-MSCs hodowanych na płytkach pokrytych cienką warstwą GO dp lub rGO wykazała obrazy i wartości porównywalne do kontroli, którą stanowiły UC-MSCs umieszczone na podłożach polistyrenowych. Innym mierzonym parametrem była zdolność UC-MSCs do adhezji i migracji na podłożach grafenu. Wybrane wcześniej podłoża GO dp i rGO nie różniły się między sobą, jeśli chodzi o wpływ na adhezję hodowanych na nich UC-MSCs. Efektywność adhezji była porównywalna z wartościami w kontroli. Podobnie umieszczenie UC-MSCs na podłożach GO dp i rGO nie miało negatywnego wpływu na spontaniczną migrację komórek, a pokonany dystans i prędkość przemieszczania się UC-MSCs były porównywalne z wartościami kontrolnymi. W kolejnym etapie badań sprawdzono, jaki wpływ mogą mieć wyselekcjonowane podłoża grafenu na potencjał różnicowania hodowanych na nich UC-MSCs w kierunku komórek istotnych w regeneracji uszkodzonych struktur w chorobach sercowo naczyniowych, w tym śródbłonek naczyń i kardiomiocytów. To zagadnienie było zasadne w kontekście dalszych badań Kandydatki w tym eksperymentów zaplanowanych *in vivo*. Analiza ekspresji genów dla wybranych markerów kardiomiogenezy w UC-MSCs hodowanych na podłożach GO dp i rGO wykazała efektywną stymulację powierzchni grafenu do różnicowania się UC-MSCs w kierunku kardiomiocytów w porównaniu do komórek kontrolnych. Wyselekcjonowane przez Kandydatkę podłoża grafenu oparte o GO dp i rGO, na których hodowano UC-MSCs ujawniły także ich promocyjny efekt angiogeny, którego miarą był wzrost poziomu ekspresji genów związanych z różnicowaniem w kierunku komórek śródbłonna w porównaniu z UC-MSCs hodowanymi na polistyrenie. Dopełnieniem pozytywnego wpływu podłoży GO dp i rGO na proces angiogenezy były obserwacje Kandydatki dotyczące liczby tworzonych *in vitro* struktur kapilarnych przez UC-MSCs wcześniej hodowane na powierzchniach grafenu. Okazało się, że UC-MSCs pochodzące z 10-dniowej hodowli na podłożu rGO w standardowej pożywce DMEM/F12 tworzyły największą liczbę struktur kapilarnych w matryzeli i te komórki zostały wykorzystane przez Kandydatkę w kolejnym, III etapie badań oceniającym *in vivo* potencjał regeneracyjny UC-MSCs.

Trzeci etap badań dotyczył terapeutycznego wykorzystania UC-MSCs hodowanych na podłożu rGO, wykazujących w testach *in vitro* największe właściwości pro-angiogenne, w eksperymentalnym modelu niedokrwiennego uszkodzenia kończyny dolnej u myszy. Efekt domięśniowo podanych UC-MSCs w rejon uszkodzenia badano w 7-dniowej sekwencji czasowej przez 28 dni, oceniając ogólny stan biociców przeszczepu, wygląd operowanej kończyny i przepływ krwi w niedokrwionej kończynie myszy. Analiza perfuzji naczyń krwionośnych przy pomocy aparatu Dopplera wykazała istotny statystycznie wzrost przepływu krwi w naczyniach niedokrwionej kończyny u zwierząt, którym podano UC-MSCs hodowane wcześniej na podłożu rGO w porównaniu ze zwierzętami, u których przeszczepiano UC-MSCs rosące na podłożu polistyrenu. Co więcej, przepływ krwi w uszkodzonej kończynie po infuzji UC-MSCc pozostających przez 10 dni w hodowli na podłożu rGO był porównywalny z tym widocznym w zdrowej kończynie myszy. Logiczną konsekwencją rozszerzenia tych badań było określenie profilu ekspresji wybranych genów zaangażowanych w procesie angiogenezy w tkankach zwierząt, pobranych z obszaru uszkodzenia. U myszy, którym podano UC-MSCs hodowane na podłożu rGO zaobserwowano wyższy poziom ekspresji genów dla czynników o charakterze pro-angiogenym w porównaniu do kontrolnych UC-MSCs hodowanych na podłożu polistyrenu. Istotnym elementem badań była również analiza ekspresji genów kodujących czynniki związane bezpośrednio z procesem zapalnym. Poziom ekspresji genów dla czynników prozapalnych w obszarze uszkodzenia niedokrwionej kończyny był niższy po podaniu UC-MSCs pochodzących z hodowli na podłożu rGO niż w grupie kontrolnej. Wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* potwierdzają właściwości pro-angiogenne UC-MSCs hodowanych na podłożu grafenu rGO obserwowane

in vitro, ponadto wskazują na efekt przeciwzapalny komórek przeszczepianych miejscowo do obszaru uszkodzenia kończyny.

Wyniki badań zostały przedstawione przejrzysto, z zachowaniem sekwencji i logistyki wykonywanych eksperymentów. Zawarte w rozprawie doktorskiej osiągnięcia Kandydatki są nowatorskie, niejednokrotnie precedensowe z zachowaniem autentycznej oryginalności.

Do tej części pracy mam nieliczne uwagi oraz pytania inspirowane moją ciekawością naukową:

- na str. 62 (Ocena potencjału różnicowania UC-MSCs) podobnie jak wcześniej na str. 43 Doktorantka pisze, że „w celu potwierdzenia różnicowania UC-MSCs w kierunku adipocytów, chondrocytów czy osteoblastów wykonała barwienia histochemiczne”, choć termin histochemia jest zarezerwowany do badania tkanek, a do oceny komórek służą badania cytochemiczne
- na str. 96 (Ocena potencjału regeneracyjnego UC-MSCs *in vivo*) Doktorantka używa określenia „proces gojenia się kończyny”, choć termin gojenie może odnosić się do rany, uszkodzenia etc
- na str. 101 (Analiza ekspresji genów w tkankach) przy opisie genów czynników prozapalnych Doktorantka wskazuje ich wizualizację na ryc. 30A choć niektóre z tych czynników przedstawione są również na ryc. 30C

W swoich badaniach Doktorantka przeanalizowała poziom ekspresji genów czynników prozapalnych w tkankach uszkodzonej kończyny po przeszczepie UC-MSCs. Chciałabym zapytać czy dokonała również oceny miejscowej odpowiedzi immunologicznej, która została wywołana urazem a także podaniem UC-MSCs biorcom przeszczepu? Myślę tu o efektorach wrodzonej odpowiedzi, która jest zachowana u myszy homozygot z mutacją SCID?

Moje drugie pytanie związane jest z obecnością przeszczepionych UC-MSCs w tkance. Czy wiadomo, jaki czas pozostają te komórki w miejscu ich podania? Na tej podstawie można by się pokusić o sugestię mechanizmu ich pozytywnego działania, czy za efekt odpowiedzialne są UC-MSCs czy też EVs?

Myślę, że odpowiedź na te pytania będzie ciekawym asumptem do dyskusji nad pracą podczas jej obrony.

Dyskusja własnych wyników badań w kontekście rezultatów prac innych autorów stanowi interesujące kompendium wiedzy na temat zagadnienia, będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej oraz metod prowadzenia badań eksperymentalnych, a także poszukiwania nowych kierunków w dziedzinie leczenia uszkodzeń towarzyszącym chorobom sercowo-naczyniowym, w których mogą mieć znaczenie mezenchymalne komórki macierzyste. Rozprawa doktorska mgr Sylwii Nogi nie tylko poszerza naszą dotychczasową wiedzę, ale wskazuje na dalsze możliwości sposobów naprawy uszkodzeń tkanek i narządów obecnie uznawanych za nieodwracalne.

Na podstawie przeprowadzonych badań i obserwacji Kandydatka sformułowała właściwie uzasadnione *Wnioski*. Do najważniejszych z nich należy wskazanie tych właściwości reologicznych podłoży grafenu, które wykazują najwyższą biokompatybilność z ludzkimi mezenchymalnymi komórkami macierzystymi wyizolowanymi z galarety Whartona, stanowiąc nie tylko rusztowanie dla hodowanych na nich komórkach, ale stymulujących spontanicznie właściwości UC-MSCs, w tym ich potencjał angiogeny i kardiomiogeny, a także immunomodulacyjny. Ten opracowany przez Kandydatkę sposób prekondycjonowania komórek mezenchymalnych w obecności sprawdzonych podłoży grafenu może zwiększać skuteczność przeszczepów komórek macierzystych podawanych w próbach leczenia chorób sercowo-naczyniowych.


Reasumując, właściwy dobór tematu pracy doktorskiej, prawidłowe sformułowanie celów, wybór odpowiedniego materiału i metod eksperymentalnych, sprawne przeprowadzenie badań oraz

wszechstronna dyskusja wyników własnych dowodzi, że mgr Sylwia Noga posiada umiejętność prowadzenia badań naukowych. Wszystkie części rozprawy doktorskiej zasługują na bardzo wysoką ocenę. Wartość merytoryczna wyników badań w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej stanowiącej osiągnięcie Kandydatki, będące podstawą Jej ubiegania się o nadanie stopnia doktora, nie podlega dyskusji. Co ważne, wyniki badań prowadzonych przez Kandydatkę mają charakter aplikacyjny i translacyjny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że część wyników ukazała się już w trzech artykułach oryginalnych o zasięgu międzynarodowym. Ranga czasopism, gdzie te badania zostały opublikowane, a których mgr Sylwia Noga jest współautorem, świadczy o dokonaniu już wcześniej ich pozytywnej oceny przez specjalistów w tej dziedzinie. Na ich podstawie można przypuszczać, że w najbliższej przyszłości będą powstawać dalsze znaczące osiągnięcia naukowe z udziałem Kandydatki.

Niniejszym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Sylwii Nogi spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U z 2003 r. Nr 65 poz. 595; z 2005 r. Nr 164 poz. 1365; z 2020r. Nr 96 poz. 620, Nr 182 poz.1228; z 2011 r. Nr 84 poz.455).

Po zapoznaniu się z osiągnięciami naukowymi Kandydatki, przedstawionymi w rozprawie doktorskiej, wyrażam pozytywną opinię i mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie mgr Sylwii Nogi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bogate i merytorycznie wartościowe osiągnięcie przedstawione w rozprawie doktorskiej Kandydatki oraz aplikacyjne aspekty i wysoką wartość naukową rozprawy, **wnioskuję o jej wyróżnienie stosowną nagrodą.**

Prof. dr hab. Barbara Łukomska

Zakład Neurobiologii Naprawczej IMDiK PAN
ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa
tel. 22 608 64 48

Warszawa 14.11. 2022

Wniosek

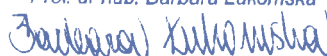
do Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego
o wyróżnienie

Rozprawy Doktorskiej mgr Sylwii Nogi
pt. „Ocena biogodności oraz wpływu podłoży opartych o związki grafenu
na właściwości funkcjonalne ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych
w kontekście ich zastosowań w naprawie uszkodzeń niedokrwiennych tkanek”

Oceniając przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską mgr Sylwii Nogi pt. „Ocena biogodności oraz wpływu podłoży opartych o związki grafenu na właściwości funkcjonalne ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych w kontekście ich zastosowań w naprawie uszkodzeń niedokrwiennych tkanek”, stwierdzam, że praca ta w pełni zasługuje na wyróżnienie.

Doktorantka podejmując wysoce aktualny problem badawczy i przeprowadzając dobrze zaplanowane, wielostronne badania eksperymentalne, zarówno *in vitro* jak *in vivo*, z wykorzystaniem nowoczesnych metod badawczych wysunęła wnioski o wysokiej doniosłości poznawczej (*uzasadnienie merytoryczne w powyżej przedstawionej recenzji*). Ponadto, wyniki badań przeprowadzonych przez Kandydatkę mają charakter aplikacyjny i translacyjny i mogą przyczynić się do terapii regeneracyjnej wielu chorób sercowo-naczyniowych uznawanych do tej pory za nieuleczalne.

Prof. dr hab. Barbara Łukomska



Zakład Neurobiologii Naprawczej IMDiK PAN
ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa
tel. 22 608 64 48

Warszawa 14.11. 2022