

Formularz recenzji rozprawy doktorskiej
Wydziału Biologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego

Imię i nazwisko kandydata: PIOTR PAWLICKI

Tytuł rozprawy doktorskiej: Rola nieklasycznych receptorów estrogenowych w tkance interstycjalnej gonady męskiej

Promotor: dr hab. Małgorzata Kotula-Balak, prof. UR

Promotor pomocniczy/drugi promotor/kopromotor (jeżeli powołany): nie dotyczy

Recenzent: dr hab. n. med. Renata Walczak-Jędrzejowska

1. Wartość naukowa rozprawy

a. Oryginalność badań (25-200 słów):

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Piotra Pawlickiego stanowi spójny tematycznie cykl czterech oryginalnych publikacji, w których zostały przedstawione wyniki badań dotyczących znaczenia sygnalizacji estrogenowej z udziałem nieklasycznych receptorów w komórkach tkanki interstycjalnej gonady samców. Podjęta przez Doktoranta tematyka badań znakomicie wpisuje się w specyfikę działalności naukowo-badawczej prowadzonej od lat w Zakładzie Endokrynologii Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, którego krajową i światową renomę od lat tworzyła między innymi Prof. Barbara Bilińska, uznany na świecie autorytet z zakresu badań nad rolą estrogenów w męskim układzie rozrodczym oraz Prof. Małgorzata Kotula-Balak, jej wychowanka i wieloletnia współpracownica a także Promotor prezentowanej pracy.

Fakt, że gonada męska jest źródłem estrogenów był znany od lat 30 ubiegłego wieku. Jednak przez wiele lat ich rola w regulacji czynności jądra była negowana. Obecnie nie ulega już wątpliwości, że estrogeny są niezbędne dla jego prawidłowego rozwoju i funkcjonowania, jednakże mechanizmy leżące u podstawy działania tych hormonów nie są do końca poznane. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że nie wszystkie biologiczne efekty działania estrogenów wynikają z ich klasycznego modelu działania. Dodatkowymi i wciąż dość słabo poznanymi drogami oddziaływania estrogenów w komórkach jądra, a w szczególności w komórkach tkanki śródmiąższowej, jest sygnalizacja z zaangażowaniem błonowego receptora estrogenowego sprzężonego z białkiem G oraz receptorów pokrewnych receptorom estrogenowym. Tak więc, podjęte przez Doktoranta badania wpisują się we wciąż aktualny w świecie naukowym nurt zainteresowań dotyczący roli estrogenów w męskim układzie rozrodczym. Nie mam wątpliwości, że uzyskane wyniki stanowią oryginalny wkład w poznanie wpływu sygnalizacji estrogenowej z udziałem nieklasycznych receptorów na utrzymanie prawidłowej struktury komórek tkanki śródmiąższowej męskiej gonady, ze szczególnym uwzględnieniem roli telocytów, oraz czynności steroidogennej komórek Leydiga.

b. Wartość naukowa rozdziałów/artykułów (25-200 słów):

Wszystkie cztery prace oryginalne wchodzące w skład rozprawy doktorskiej Pana Piotra Pawlickiego zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z bazy Web of Science. Ich

sumaryczny współczynnik wpływu (*Impact Factor*) wynosi 10,196 a wartość punktów wg wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 340. Stosowne oświadczenia współautorów jasno wskazują na znaczący udział Doktoranta w najważniejszych etapach tworzenia powyższych prac Ponieważ zarówno koncepcja badań, zastosowane modele doświadczalne i metody badawcze a także uzyskane wyniki każdej z prac zostały już poddane ocenie przez zagranicznych recenzentów powołanych przez redakcje czasopism i z sukcesem przeszły trudny proces kwalifikowania do druku, to w zasadzie nie ma potrzeby ich ponownej oceny pod względem naukowym Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na wypunktowanie najważniejszych obserwacji poczynionych w toku przeprowadzanych badań świadczących o ich wartości naukowej. Tak więc, wykazano po raz pierwszy, że sygnalizacja estrogenowa z udziałem receptorów pokrewnych receptorom estrogenowym (ERR) jest zaangażowana w utrzymanie prawidłowej histologii tkanki interstycjalnej i ultrastruktury komórek Leydiga, a także reguluje ekspresję genów i cząsteczek sygnalizacyjnych odpowiedzialnych za steroidogenezę i czynność wydzielniczą komórek Leydiga w jądrze nornicy rudej. W kolejnym modelu doświadczalnym zaobserwowano, że w jądrach myszy na różnym etapie ich rozwoju, błonowy receptor estrogenowy sprzężony z białkiem G (GPER), poprzez interakcję z enzymem aromatazą i klasycznymi receptorami estrogenowymi, uczestniczy w sygnalizacji estrogenowej wpływającej na czynności steroidogenną komórek Leydiga. Po raz pierwszy udało się także wykazać, że w jądrach dojrzałych myszy sygnalizacja estrogenowa z udziałem obu badanych nieklasycznych receptorów może odgrywać rolę w przebudowie i hamowaniu włókienia tkanki interstycjalnej poprzez wpływ na liczbę i rozmieszczenie telocytów oraz stężenia relaksyny. Należy podkreślić, że obserwacja ta ma istotne znaczenie kliniczne w kontekście wykorzystania telocytów w diagnostyce i leczeniu chorób tkanki interstycjalnej jądra takich jak przedwczesne starzenie czy nowotworzenie. W ostatnim z modeli doświadczalnych *ex vivo*, z wykorzystaniem niedojrzałej gonady knurów, wykazano, że zakłócenie sygnalizacji estrogenowej z udziałem GPER, poprzez jego zablokowanie lub podawanie ksenoestrogenów prowadzi do zaburzenia procesu steroidogenezy w komórkach Leydiga, modulację ekspresji genów kontrolujących biogenezę i funkcję miRNA (*Dicer*, *Drosha*, *Argonauta 2*, *Eksportyna5*) oraz powoduje włókienie tkanki interstycjalnej.

Chociaż zainteresowania badawcze Doktoranta koncentrują się wokół znaczenia „nieklasycznej” sygnalizacji estrogenowej w komórkach tkanki instrstycjalnej, to chciałabym zadać pytanie o jej znaczenie w regulacji procesu spermatogenezy. **Uściślając pytanie, interesuje mnie sygnalizacja estrogenowa z udziałem ERR i jej rola w regulacji czynności komórek nabłonka plemnikotwórczego – zarówno płciowych jak i somatycznych?** Może Doktorant poczynił jakieś własne obserwacje w prowadzonych przez siebie badaniach? **Dodatkowo, chciałam się także zapytać co Doktorant mógłby powiedzieć o roli tych receptorów w innych tkankach endokrynnych?**

2. **Wartość merytoryczna rozprawy**

(umiejętność wprowadzenia w tematykę badawczą i jasność sformułowanych hipotez badawczych, dobór metod badawczych i narzędzi statystycznych do analizy danych, sposób przedstawienia wyników, krytyczna analiza wyników i umiejętność ich interpretacji na tle literatury przedmiotu, jasność i poprawność wniosków) (25-200 słów):

Merytoryczną wartość rozprawy oceniam wysoko. Wstęp zawiera wszystkie informacje niezbędne dla wprowadzenia czytelnika w tematykę badań przedstawionych w cyklu publikacji i świadczy o odczycaniu Autora. Cel i hipotezy badawcze zostały sformułowane jasno i nie budzą

zastrzeżeń recenzenta. Kolejne rozdziały stanowią główną część rozprawy i składają się z załączonych publikacji. Oprócz ich niekwestionowanej wartości naukowej należy tutaj podkreślić bardzo staranny dobór modeli doświadczalnych oraz szeroki zakres metod badawczych umożliwiających realizację zamierzonych celów i weryfikację postawionych hipotez. W ostatnim rozdziale zatytułowanym „Rezultaty i Dyskusja” Doktorant w sposób umiętny i krytyczny interpretuje uzyskane wyniki na tle dotychczasowej wiedzy co świadczy o naukowej dojrzałości Autora. Wnioski są jasno i poprawnie sformułowane i nie budzą zastrzeżeń.

3. **Poprawność redakcyjna rozprawy**

(układ pracy, jasność stylu, szata graficzna itp.) (25-200 słów):

Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich, na które składa się cykl publikacji. Na początku rozprawy zamieszczono spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów. Następnie przedstawiono dane bibliograficzne publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora nauk biologicznych. Po wstępie Autor przedstawił cel i hipotezy badawcze opisane w każdym z artykułów. Doktorant zdecydował się także na zamieszczenie w oddzielnym rozdziale zwięzłego opisu stosowanych w badaniach modeli doświadczalnych oraz metod badawczych. Kolejne cztery rozdziały stanowią załączone publikacje, stanowiące rozprawę. Ich układ jest typowy dla czasopisma, w którym zostały wydane. Na uwagę zasługuje wzorcowe graficzne opracowanie wyników zaprezentowanych w publikacjach. Następny rozdział to podsumowanie wyników oraz ich dyskusja zakończona sformułowaniem czterech wniosków. Dalej znajduje się informacja o finansowaniu badań, którego źródłem jest grant SONATA BIS 5 z Narodowego Centrum Nauki, którego kierownikiem była Promotor, Prof. Małgorzata Kotula-Balak. Na końcu rozprawy znajdują się oświadczenia współautorów dotyczące udziału w przygotowaniu publikacji wchodzących w skład rozprawy oraz Bibliografia, na którą składa się 176 pozycji, z których 40% to publikacje z ostatnich 10 lat. Jest ona przygotowana czytelnie w układzie alfabetycznym z interliniami pomiędzy pozycjami ułatwiającymi znalezienie danego cytowania. w sposób czytelny i umożliwiający w łatwy sposób znalezienie danej pozycji.

Tekst rozprawy, wyłączając załączone publikacje, napisany jest poprawnym specjalistycznym językiem, z nielicznymi błędami, a właściwie niefortunnymi sformułowaniem z zastosowaniem skrótu myślowego, których przykłady podaję w kolejnym punkcie recenzji (4).

4. **Uwagi krytyczne**

Nie mam uwag co do wartości naukowej i merytorycznej rozprawy, zarówno jej zasadniczej części składającej się z cyklu publikacji jak i ich polskojęzycznego opracowania. Szkoda, że Doktorant nie spróbował przedstawić podsumowania poczynionych obserwacji w sposób graficzny, na przykład za pomocą schematu odnoszącego się do każdego z wykorzystanych modeli doświadczalnych, choć zdaję sobie sprawę z tego, że zadanie to nie byłoby łatwe ze względu ilość uzyskanych wyników.

Oprócz oceny naukowej i merytorycznej, jednym z obowiązków recenzenta jest zwrócenie uwagi na braki, błędy czy nieścisłości. Tak ja wspominałam powyżej, Doktorant nie uniknął pewnych niefortunnnych sformułowań głównie związanych z zastosowanymi skrótami myślowymi:

1. strona 8 – w zdaniu „*Hormon FSH jest kluczowy dla prawidłowego przebiegu procesu spermatogenezy zachodzącego w kanalikule plemnikotwórczym, ponieważ stymuluje komórki plemnikotwórcze do podziałów i różnicowania w komórki płciowe – plemniki*” wg opinii recenzenta brakuje podkreślenia, że stymulacja ta zachodzi pośrednio poprzez komórki Sertolego, gdyż tak sformułowane sugeruje bezpośrednie, receptorowe działanie FSH na komórki plemnikotwórcze,
 2. strona 12 – zdanie „*Wyżej wymienione dowody mogą wskazywać, że telocyty poprzez krople lipidowe, obecność receptorów estrogenowych, sygnalizację Ca^{2+} mogą poprzez regulację steroidogenezy wpływać na spermatogenezę*” wg opinii recenzenta nie jest najtrafniej sformułowane i czytelne,
 3. strona 15 – w zdaniu „*Receptory te posiadają wysoce-homologiczną część sekwencji DNA z ER.....*”, chyba chodziło Doktorantowi o geny kodujące receptory.
5. **Ocena końcowa** (uzasadnienie 25-200 słów):

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter nowatorski i stanowi wartościowy wkład w zrozumienie roli estrogenów w układzie rozrodczym samca. Chciałabym podkreślić, że przedstawione przeze mnie nieliczne uwagi krytyczne w żaden sposób nie umniejszają wartości rozprawy. Wykorzystanie w pracach różnych modeli doświadczalnych oraz szerokiego zakresu metod z obszaru histologii, biochemii i biologii molekularnej, świadczy o niezwyklej znajomości warsztatu badawczego oraz zaangażowaniu Doktoranta, a umiejętność krytycznej interpretacji uzyskanych wyników dowodzi jego dojrzałości naukowej.

Muszę przyznać, że z chęcią poznałabym dalsze perspektywy badawcze Doktoranta, tak więc zachęcam do ich przedstawienia podczas obrony rozprawy doktorskiej.

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Pana Piotra Pawlickiego spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie Pana Piotra Pawlickiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

TAK/NIE

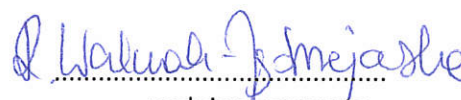
Ja, niżej podpisany wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.
Uzasadnienie wniosku (25-200 słów)

TAK/NIE

Biorąc pod uwagę wartość poznawczą przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej oraz fakt, że wyniki badań opublikowane zostały w uznanych czasopismach naukowych z bazy Web of Science, a udział Doktoranta w ich przygotowaniu był znaczący, to z przyjemnością wnioskuję o jej wyróżnienie stosowną dla Rady Dyscypliny nagrodą.

02.09.2020 r.

.....
data sporządzenia recenzji


.....
podpis recenzenta