

Zakład Histologii
Katedra Histologii i Embriologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

Adres;

40-752, Katowice, Polska
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

tel.: (+48 32) 208 83 77
fax: (+48 32) 252 65 74

apalasz@sum.edu.pl

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 208 83 63
tel.: (+48 32) 252 65 74

fax: (+48 32) 252 65 74

histologia@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Urszuli Mazur zatytułowanej:
„Charakterystyka komórek nerwowych zawierających feniksynę-14 w zwojach czuciowych korzeni grzbietowych (DRG) u świni, jako zwierzęcia modelowego, ze szczególnym uwzględnieniem neuronów zaopatrujących szyjkę macicy” wykonanej w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Promotor: **dr hab. n. med. Agnieszka Bossowska, prof. UWM**

Wartość naukowa rozprawy

Jedną z przyczyn obserwowanej w ostatnich latach intensyfikacji prac badawczych w dziedzinie neuroendokrynologii jest poszukiwanie nowych czynników hormonalnych, w tym głównie neuropeptydów, będących nieznanymi dotąd elementami mechanizmów regulatorowych zaangażowanych w procesy neurotransmisji zarówno w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym. Istotny wydaje się być również ich potencjalny udział w czynności osi: podwzgórze-przysadka-obwodowy narząd dokrewny. Dynamiczny rozwój genetyki molekularnej i bioinformatyki pozwala obecnie na identyfikację kolejnych neuropeptydów w szeregu narządów, co niejednokrotnie rzuca nieznane dotąd światło na rozumienie funkcji tworzących je komórek i tkanek i często zmusza nas do uzupełnienia znanych już czynnościowych modeli biochemicznych o nowe, niekiedy zaskakujące elementy. Feniksyna (*phoenixin*, PNx) występująca w postaci dwu izoform: 14 i 20-aminokwasowej (PNx 14 i 20) jest plejotropowym neuropeptydem regulatorowym, odkrytym w roku 2013 przez zespół badawczy Willisa Samsona i Giny Yosten działający na Uniwersytecie w Saint Louis (USA). Choć intrygująca nazwa nowej molekuly sugeruje pewne odniesienia mitologiczne, kojarząc się z nieśmiertelnym ptakiem odradzającym się ze swych popiołów, tak naprawdę jest jednak osobliwym upamiętnieniem firmy będącej głównym fundatorem grantu badawczego odkrywców (co zresztą osobiście potwierdziła dr Yosten, podczas wykładu przeprowadzonego ostatnio w SUM). Ekspresją PNx charakteryzują się wybrane populacje neuronalne OUN (przede wszystkim podwzgórzowe),

perykariony zwojów autonomicznych, komórki endokrynowe przysadki gruczołowej, nadnerczy, jajników i jąder. Zdolnością do syntezy PNX odznaczają się również komórki trzustki, wątroby i tkanki tłuszczowej. PNX może być zatem postrzegana jak nowy czynnik parakrynowy i endokrynowy zdolny do regulacji szerokiego spektrum czynności fizjologicznych w różnych narządach ustroju. Funkcje PNX wydają się być ściśle skorelowane z czynnością układu rozrodczego, stanem metabolicznym organizmu, gospodarką węglowodanową, lipidową i osmotyczną. Mapowanie neuroanatomiczne komórek syntezujących PNX w zwojach obwodowych człowieka i zwierząt innych niż gryzonie nie zostało dotychczas przeprowadzone, nie ustalono też profilu koekspresji PNX z innymi neuropeptydami regulatorowymi na poziomie owych struktur obwodowego układu nerwowego. Generalnie, PNX jest na dzień dzisiejszy peptydem stosunkowo słabo poznanym, a całkowita liczba doniesień naukowych dotyczącej jego fizjologii i molekularnych mechanizmów działania jest stosunkowo niewielka (około 130 prac) w porównaniu z innym względnie nowym neuropeptydem nesfatyną-1 (około 800 artykułów). Wykonany przez Doktorantkę, rozbudowany i dobrze przemyślany eksperyment oparty na modelu zwierzęcym, miał w swym założeniu wypełnić ową niekorzystną lukę informacyjną, wypada zatem podkreślić, że wybór tematu rozprawy jest wybitnie trafny, aktualny i ważny z punktu widzenia rozwoju współczesnych badań w zakresie neurochemii i fizjologii. Celem badawczym jaki postawiła przed sobą Doktorantka było zatem: 1.) Zbadanie potencjalnej obecności oraz ustalenie dystrybucji neuronów czuciowych zawierających PNX w zwojach korzeni grzbietowych (DRG) świni na poziomach: szyjnym (C), piersiowym (Th), lędźwiowym (L) i krzyżowym (S) rdzenia kręgowego oraz w populacji wstecznie wyznakowanych neuronów czuciowych zaopatrujących szyjkę macicy, 2.) Weryfikacja obecności PNX w badanych DRG metodą spektrometrii masowej jako uzupełnienie oznaczeń immunohistochemicznych 3.) Przeprowadzenie analizy morfometrycznej i podobieństw/różnic we wzorze rozmieszczenia wewnątrzwojowego (liczba, lokalizacja, średnica) neuronów czuciowych zawierających 4.) Ustalenie profilu kolokalizacji PNX i innych neuropeptydów (CART, CGRP, CRT, GAL, nNOS, PACAP, SOM, SP) w wybranych zwojach DRG 5.) Stworzenie mapy kolokalizacji PNX i innych substancji regulatorowych w populacji wstecznie wyznakowanych neuronów czuciowych unerwiających szyjkę macicy.

Rozprawę doktorską Pani Urszuli Mazur stanowią dwa artykuły oryginalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF: **10.1** (280 pkt. MNiSW) opublikowane w czasopismach *International Journal of Molecular Sciences* oraz *Cells*. Należy w tym punkcie podkreślić, że wyniki pracy naukowej Doktorantki zostały pozytywnie ocenione przez zespoły redakcyjne powyższych czasopism, zatem ponowna szczegółowa recenzja merytoryczna poszczególnych artykułów przeze mnie, miałaby charakter wtórny i nie jest w

tych okolicznościach uzasadniona. W swojej opinii skupię się zatem na ogólnej ocenie wartości naukowej wyników i wniosków przedstawionego projektu badawczego.

Rozprawa doktorska Pani Urszuli Mazur odznacza się bardzo wysoką wartością naukową a zaprezentowane wyniki stanowią cenny wkład do współczesnych badań z zakresu neuronanatomii czynnościowej obwodowego układu nerwowego, neurochemii i fizjologii. Do najważniejszych, oryginalnych osiągnięć Doktorantki, wywiedzionych w wykonanego projektu badawczego zaliczam:

2. Ujawnienie po raz pierwszy ekspresji PNX w neuronach czuciowych zwojów korzeni grzbietowych (DRG) świni na każdym z wybranych do badań poziomów rdzenia kręgowego (C, Th, L, S) bez wykazania istotnych różnic w liczebności populacji komórek zawierających badany neuropeptyd.

3. Zaobserwowanie, że neurony PNX-immunopoztywne obecne są we wszystkich częściach zwojów DRG.

4. Dowiedzenie, że niemal 1/3 populacji neuronów zwojów DRG zaopatrujących szyjkę macicy syntezuje PNX, co może świadczyć o istotnej roli neuropeptydu w procesy transmisji czuciowej pochodzącej z tego narządu.

5. Wykazanie, że PNX najczęściej kolokalizuje jednocześnie z CGRP, SP i nNOS, co potwierdza jej znaczące uczestnictwo w procesach związanych z realizacją, i/lub modulacją transmisji bólowej w rejonie szyjki macicy.

6. Stwierdzenie, że zdecydowaną większość populacji neuronów PNX⁺ stanowią komórki o małej średnicy (do 40 μ m), co sugeruje, że neurony te są czynnościowo związane przede wszystkim z przewodzeniem bodźców bólowych oraz termicznych.

7. Potwierdzenie, że populacja neuronów peptydergicznych zaopatrujących szyjkę macicy jest wysoce heterogenna czynnościowo i związana z transmisją i modulacją bodźców nocyceptywnych.

Wartość merytoryczna rozprawy

O wysokiej jakości merytorycznej prezentowanej dysertacji decyduje w dużym stopniu umiejętność Pani Urszuli Mazur do tyleż precyzyjnego, co zrozumiałego wprowadzenia odbiorcy w tematykę badawczą, która należy bez wątplenia do zagadnień wielopłaszczyznowych o dużym stopniu złożoności. Działalność w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Człowieka UWM, uznanym i szeroko rekomendowanym ośrodku badań neurochemii obwodowego i autonomicznego układu nerwowego, pod opieką naukową prof. Agnieszki Bossowskiej, z pewnością dalece sprzyja systematycznemu rozwojowi i pogłębieniu owych wartościowych zdolności. Hipotezy badawcze zostały

sformułowane w sposób przejrzysty, w pełni odzwierciedlający wagę pytań, które leżały u podstaw zainicjowania projektu badawczego. Metodyka pracy jest nowoczesna i oparta o najnowsze zdobycze biologii molekularnej i immunohistochemii (ultraciśnieniowa chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią masową z potrójnym kwadrupolem MS/MS oraz IHC-IF). Opanowanie przez Doktorantkę tak rozbudowanego, zaawansowanego proceduralnie i precyzyjnego instrumentarium badawczego ze szczególnym uwzględnieniem chirurgicznych technik izolacji zwojów zasługuje w tej sytuacji na szczególne uznanie. Zastosowane metody statystyczne są w pełni właściwe (test t-Studenta, ANOVA oraz test *post-hoc* Tukeya) i nie budzą żadnych wątpliwości co do jakości i wiarygodności sformułowanych wniosków. Zaprezentowana we wszystkich publikacjach dyskusja jest krytyczna i wielokierunkowa, dowodzi to bardzo dobrej orientacji Doktorantki w zagadnieniach będących przedmiotem pracy oraz pełnej znajomości właściwego piśmiennictwa. Wieńczące rozprawę wnioski są istotne, jasno wyrażone, ale też wyważone i w pełni korespondują z otrzymanymi wynikami. O dojrzałości naukowej Urszuli Mazur świadczy wyeksponowanie w pracy wszystkich możliwych ograniczeń zastosowanego modelu doświadczalnego oraz świadomość konieczności przeprowadzenia dalszych badań w zakresie fizjologii PNX na poziomie szlaków neurondokrynalnych *sensu lato*.

Poprawność redakcyjna rozprawy

Rozprawa doktorska reprezentuje formułę strukturalną typową dla wariantu, w którym podstawę dysertacji stanowi cykl spójnych tematycznie prac badawczych. Liczy 77 stron numerowanych oraz załączniki w postaci oryginałów publikacji oraz oświadczeń współautorów. Dołączono również suplement zawierający analizę bibliometryczną całkowitego dorobku naukowego Doktorantki, który należy uznać za bardzo znaczny (łączna wartość IF: 36.7). Układ pracy jest czytelny, przyjazny w odbiorze i logiczny, tekst napisany jest w dobrym stylu naukowym, czyta się go lekko i z dużą przyjemnością. Na szczególne uznanie zasługuje szata graficzna pracy, w której znalazło 14 świetnie zaprojektowanych, barwnych rycin, w tym głównie schematów i wykresów oraz jedna tabela, które w zasadniczy sposób ułatwiają zrozumienie prezentowanych treści. Jakość obrazów IHC-IF zasługuje na najwyższą ocenę, są to w większości fotografie standardu wzorcowego. Zamieszczone oświadczenia współautorów publikacji dowodzą w sposób nie budzący wątpliwości, że wkład Pani Urszuli Mazur w powstanie obydwu artykułów był jednoznacznie wiodący i pierwszoplanowy.

Uwagi krytyczne

W recenzjach klasycznych rozpraw doktorskich pojawia się z tym miejscu pewna liczba uwag recenzenta, które powinny zostać uwzględnione przez Doktoranta, w trakcie przygotowania publikacji tworzonych na bazie złożonej pracy doktorskiej. Formuła ta nie ma jednak zastosowania w przypadku, gdy mamy do czynienia ze zbiorem prac już opublikowanych i to w czasopismach reprezentujących uznany standard naukowy i nie budzącą wątpliwości politykę oceny manuskryptów. W tej sytuacji, z obowiązku recenzenta pozwolę sobie jedynie na kilka uwag o charakterze indywidualnych, z gruntu subiektywnych komentarzy lub niewielkich sugestii na przyszłość nie wpływających z najmniejszym stopniem na wysoce pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pani Urszuli Mazur. Pierwsza z nich dotyczy BNST tłumaczonego we wstępie jako jądro łożyskowe prążka krańcowego. Nie jest to rzecz jasna żaden błąd rzeczowy, warto natomiast zaakcentować istnienie pewnego sporu w tej materii, albowiem „szkoła krakowska” na czele z jej nieżyjącym już niestety twórcą prof. Vetulanim silnie promowała wersję: jądro łożowe. Uzasadnieniem tego wyboru była sugestia, że *bed* to raczej łoże, niż łożysko. W chwili obecnej ten dwugłos stracił już na znaczeniu, bowiem współcześnie mianownictwo anatomiczne zaleca stosowanie krótszej nazwy: jądro prążka krańcowego. Co do przywołanego gatunku ryby *Scatophagus argus*, nazwa skrzydlak płamisty wydaje się brzmieć nieco przyjemniej dla ucha polskiego czytelnika. Zastosowany w pracy model badawczy jest wysoce rozwojowy i może być z powodzeniem wykorzystany do realizacji kolejnych zadań eksperymentalnych m.in. analogicznego mapowania ekspresji receptorów neuropeptydowych w DRG w tym zwłaszcza GPR173, co wydaje się być godnym rozważenia uzupełnieniem niniejszej dysertacji. Szczególnie interesujące byłoby zbadanie potencjalnej koekspresji PNX z szeroką pulą innych neuropeptydów w licznych zwojach autonomicznych, w tym zwłaszcza przywspółczulnych usytuowanych w przebiegu nerwów czaszkowych: zwoju troistym, usznym, skrzydłowo-podniebiennym oraz rzęskowym.

Ocena końcowa

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Urszuli Mazur stanowi niezwykle oryginalny i wysoce wartościowy wkład do współczesnych badań neurochemicznych i fizjologicznych. Cykl tworzących ją prac badawczych dostarcza unikatowych i pionierskich wyników, które stanowią cenny punkt odniesienia dla przyszłych badań udziału feniksyny i innych nowych neuropeptydów w czynności zwojów obwodowych.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Pani Urszuli Mazur spełnia warunki określone w artykule 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie **Pani mgr Urszuli Mazur** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję jednocześnie o **wyróżnienie** rozprawy doktorskiej Pani Urszuli Mazur, co motywuję bardzo wysokim stopniem nowatorstwa pracy, jej znaczną wartością naukową oraz godną docenienia wagą prezentowanych wyników.

Katowice, 01.04.2026

.....

Artur

Pałasz

Elektronicznie
podpisany przez
Artur Pałasz

Data: 2026.04.01
08:58:42[®]+02'00'