

**OCENA ŚRÓDOKRESOWA
–ZA OKRES OD 01.10.2020 DO 30.09.2022**

AGNIESZKA PAWŁOS

.....
(imię / imiona i nazwisko doktoranta)
(name/s and surname of PhD student)

1. Tytuł rozprawy doktorskiej (w języku dysertacji) / Original title of doctoral dissertation

Przeciążeniowe właściwości inhibitorów SGLT2.

Atheroprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors.

2. Komisja Ewaluacyjna ds. Oceny Śródkresowej Doktoranta Międzynarodowej Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UM) w dyscyplinie: NAUKI MEDYCZNE, w składzie:/ Evaluation Commission for Mid-term Assessment the PhD student at UM International Doctoral School in the discipline: MEDICAL SCIENCES, consists of:

No.	Tytuł / stopień naukowy, imię, nazwisko / Scientific title / degree, Name, Surname	Rola / Role
1.	prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka	Przewodniczący Komisji / Head of the Commission
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI DYREKTOR MIĘDZYNARODOWEJ SZKOŁY DOKTORSKIEJ	
2.	prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna	Członek z UM / Member from UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI WYDZIAŁ LEKARSKI, ZAKŁAD BIOCHEMII	
3.	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek	Członek spoza UM / Member from outside UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut / University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU	
4.	mgr inż. Łukasz Duda	Obserwator – doktorant / Observer – PhD student
	Uniwersytet, Wydział/University, Faculty: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI	

**Ocena końcowa doktoranta Agnieszka Pawlos
/ Final assessment of PhD student**

Pozytywna / Positive

**Uzasadnienie końcowej oceny Komisji,
/ Justification of Commission's final assessment result**

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dotyczącej działalności kształcenia w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi komisja pozytywnie ocenia doktoranta. Badanie dotyczy bardzo aktualnego zagadnienia – oceny działania przeciwmiażdżycowych inhibitorów SGLT2. Ta grupa leków została pierwotnie opracowana jako leki przeciwcukrzycowe. W trakcie wstępnych badań bezpieczeństwa wykazana została ogromna protekcyjna rola wynikająca z innych niż spodziewane mechanizmów działania. Do chwili obecnej poznano już kilkanaście mechanizmów oddziaływania tej grupy leków wynikających i prowadzących do korzystnego działania na układ krążenia. Leki te znalazły się wśród leków pierwszego rzutu do stosowania u pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną funkcją skurczową, a można spodziewać się, że w najbliższym czasie aktualizacja wytycznych umożliwi stosowanie u pacjentów także z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową. Komisja uważa, że prowadzenie badań nad zakresem działania flozyn jest w chwili obecnej szczególnie cenne, gdyż pozwala na zidentyfikowanie kolejnych potencjalnych kierunków działania. Z tego względu komisja uważa, że wybór tematyki badania był jak najbardziej słuszny.

Zastosowana nowoczesna metodyka sprawia, że uzyskane wyniki będą wiarygodne, pozwolą na znaczące poszerzenie wiedzy w dziedzinie.

Celem badania jest zweryfikowanie wpływu badanych flozyn na integralność ludzkich komórek śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń uszkodzoną przez 25-hydroksycholesterol, ekspresję mRNA połączeń okludujących (okludyna) i adhezyjnych (VE-kadheryna), ekspresję cytokin pro- i przeciwzapalnych w ludzkich komórkach śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych prestymulowanych 25-hydroksycholesterolem, ekspresję mRNA cytokin pro- i przeciwzapalnych (IL-32, IL-22, IL-1 β , IL-33, IL-35, MCP-1, TNF- α , VEGF, CX3CR3, TGF- β), mRNA cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1). Ponadto ocenie będzie poddane stężenie wybranych białek (np. IL-33, IL-35, VEGF)

Badanie jest właściwie zaplanowane, cele i hipotezy badawcze zidentyfikowane w sposób prawidłowy. Zaprezentowany dotychczasowy przebieg prac, a także uzyskane wyniki wskazują na prawidłowy przebieg procesu badawczego.

Uzyskane do chwili obecnej wyniki i przebieg kształcenia jest zgodny z zaplanowanym harmonogramem. Można stwierdzić, że wszystkie planowane „kamienie milowe” procesu badawczego zostały osiągnięte. Można spodziewać się, że dalszy przebieg badań będzie równie owocny i zgodny z założonymi harmonogramami.

On the basis of the documentation submitted for evaluation regarding the activity of education at the International Doctoral School of the Medical University of Lodz, the committee assess the doctoral student positively. The study concerns a very current issue - evaluation of anti-atherosclerotic effects of SGLT2 inhibitors. This group of drugs was originally developed as diabetes medications. During the preliminary safety studies, a huge protective role was demonstrated, resulting from other than expected mechanisms of action. To date, a dozen or so mechanisms of influence of this group of drugs, resulting and leading to a beneficial effect on the cardiovascular system, have been known. These drugs are among the first-line drugs to be used in patients with heart failure with reduced systolic function, and it can be expected that in the near future the update of the guidelines will enable their use in patients with heart failure with preserved systolic function. The committee believes that conducting research on the scope of activity of the phyllos is currently particularly valuable, as it allows for the identification of

further potential directions of activity. For this reason, the committee believes that the choice of research topic was the most appropriate.

The applied modern methodology makes the obtained results reliable and will allow for a significant expansion of knowledge in the field.

The aim of the study is to verify the effect of the studied fluids on the integrity of human endothelial and vascular smooth muscle cells damaged by 25-hydroxycholesterol, mRNA expression of occludin (occludin) and adhesive (VE-cadherin) connections, pro-and anti-inflammatory cytokine expression in human endothelial and smooth muscle cells blood vessels pre-stimulated with 25-hydroxycholesterol, mRNA expression of pro and anti-inflammatory cytokines (IL-32, IL-22, IL-1 β , IL-33, IL-35, MCP-1, TNF- α , VEGF, CX3CR3, TGF- β), mRNA of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1). In addition, the concentration of selected proteins (e.g. IL-33, IL-35, VEGF) will be assessed.

The research is properly planned, the goals and research hypotheses are correctly identified. The course of works presented so far, as well as the obtained results indicate the correct course of the research process.

The results obtained so far and the course of doctoral studies are in line with the planned schedule. It can be concluded that all planned "milestones" of the research process have been achieved. It can be expected that the further course of the research will be equally fruitful and in line with the assumed schedules.

Opinia dotycząca jakości opieki naukowej i wsparcia w prowadzeniu działalności naukowej
/ Opinion concerning scientific guidance and support in conducting scientific activities

Promotor / Supervisor prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
BARDZO DOBRA/VERY GOOD

Ocena prezentacji osiągnięć doktoranta i dyskusja naukowa
/ Assessment of Presentation of Achievements and scientific discussion

AGNIESZKA PAWLOS Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa / Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena / Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta / PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *
Dyskusja naukowa / Scientific discussion	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *

* niepotrzebne skreślić/ delete as appropriate