



Dr hab. med. Bartosz Słomiński
Katedra i Zakład Immunologii Medycznej
Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 1
80-211 Gdańsk

Gdańsk, 14.06.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Marty Wadowskiej
pt. „Rola MCPIP1 w regulacji procesu tolerancji na LPS oraz kontroli odpowiedzi na IFN- γ ”**

Przez cały czas nasz organizm atakują liczne wirusy, bakterie oraz grzyby. Szacuje się, że na milion patogenów próbujących przeniknąć do wnętrza organizmu udaje się to tylko stu, a zaledwie jeden będzie miał szansę dotrzeć do krwi. Taką ochronę zawdzięczamy rozwojowi odpowiedzi zapalnej, która jest podstawowym i jednym z najważniejszych mechanizmów układu odpornościowego. Rolą stanu zapalnego jest wywołanie reakcji obronnej, która ma za zadanie usunięcie z naszego ustroju czynnika stanowiącego zagrożenie. Ale w tym momencie pojawia się spory problem, ponieważ siła odpowiedzi immunologicznej nie może być za słaba, co mogłoby doprowadzić do niekontrolowanej ekspansji patogenów, ani zbyt mocna, co wywołałoby np. zagrażający życiu wstrząs septyczny. Poza tym, przy nieprawidłowym funkcjonowaniu procesów przeciwzapalnych, mogłoby dojść do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, który jest związany z całym spektrum chorób – od autoimmunizacyjnych, poprzez nowotwory, po zaburzenia psychiczne. Dlatego też niezbędnym warunkiem prawidłowo funkcjonującej odpowiedzi odpornościowej naszego organizmu jest ścisła kontrola przebiegu reakcji zapalnej, która powinna prowadzić do jej wygaszenia po usunięciu zagrożenia.

Kolejnym wyzwaniem przed jakim staje nasz układ odpornościowy w zakażeniach jest pojawiająca się immunotolerancja fagocytów, przede wszystkim monocytów/makrofagów, do której dochodzi po długotrwałej ekspozycji na lipopolisacharyd bakterii Gram-ujemnych. Skutkuje to zahamowaniem ekspresji genów kodujących cytokiny prozapalne, a to upośledza działanie całego układu odpornościowego, a także towarzyszy wielu stanom patologicznym, takim jak nowotworzenie czy sepsa. Dlatego też poznanie mechanizmów związanych z kontrolą reakcji zapalnej oraz możliwością zmiany aktywności fagocytów z pewnością przyczyni się do opracowania nowoczesnych terapii mających na celu modulację odpowiedzi immunologicznej. W ten nurt badań idealnie wpisuje się

przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Marty Wadowskiej pt. „Rola MCPIP1 w regulacji procesu tolerancji na LPS oraz kontroli odpowiedzi na IFN- γ ”. Znaczenie naukowe i praktyczne tej tematyki nie pozostawia żadnych wątpliwości i jej podjęcie jest jak najbardziej uzasadnione.

Prezentowana do oceny rozprawa została wykonana w Zakładzie Mikrobiologii Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pod kierunkiem promotora, Pani prof. Joanny Kozieł. Główną osią pracy było przypuszczenie, że MCPIP1, znany regulator stanu zapalnego, może także uczestniczyć w tolerancji fagocytów na LPS oraz w kontroli szlaku sygnałowego IFN- γ . Tak postawione cele naukowe należy uznać za istotne, a ich realizacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa w postaci monografii ma klasyczny układ dla tego typu prac eksperymentalnych, liczy 169 stron i podzielona jest na właściwe rozdziały. Tytuł dysertacji w pełni odpowiada zawartej w niej treści i postawionym do rozwiązania problemom badawczym. Informacje zamieszczone w bardzo obszernym „Wstępie” świadczą o doskonałym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki, która wykazała się znajomością literatury przedmiotu. Jest to wartościowa część rozprawy, która mogłaby stanowić samodzielną pracę przeglądową. Rozdział „Materiały i metody” wyczerpująco opisuje zastosowane odczynniki oraz użyte w doświadczeniach hodowle komórkowe i zwierzęce. Szczegółowo charakteryzuje też strategie przeprowadzonych doświadczeń, zarówno biochemicznych jak i na modelu mysim. Opis metod jest jasny i na tyle precyzyjny, aby możliwe było ewentualne powtórzenie przeprowadzonych w pracy eksperymentów. Na szczególne wyróżnienie zasługuje fakt wykorzystania przez Doktorantkę nowoczesnych technik badawczych biologii molekularnej, immunologii i obrazowania mikroskopowego, obok klasycznych analiz biochemicznych czy hodowli komórkowych i zwierzęcych. Zastosowanie tak szerokiej gamy różnorodnych metod niewątpliwie wymagało dużego zaangażowania i pracowitości, a ich właściwe wykorzystanie pozwoliło uzyskać wartościowe wyniki, które zostały odpowiednio opracowane i zaprezentowane w kolejnym rozdziale rozprawy, stanowiącym zasadniczą jej część. Rozdział „Wyniki” przedstawia realizację zadań badawczych postawionych przez Doktorantkę, które, w mojej ocenie, znacznie przekraczają zwyczajowe wymagania stawiane w postępowaniach o nadanie stopnia doktora. Z całą pewnością mogłyby stanowić podstawę dwóch niezależnych rozpraw doktorskich. Wyniki eksperymentów są opisane w sposób czytelny i uporządkowany, a zaprezentowana dokumentacja w formie rycin i tabel nie budzi większych zastrzeżeń, co przy ponadprzeciętnej liczbie przeprowadzonych analiz na pewno nie było rzeczą prostą. Na uwagę zasługuje też fakt, iż wszystkie kluczowe wartości eksperymentalne wyznaczono na podstawie trzech niezależnych pomiarów i wszędzie tam, gdzie było to uzasadnione, przeprowadzono odpowiednią analizę statystyczną. „Dyskusja” podsumowuje uzyskane wyniki w świetle najnowszych danych literaturowych oraz zakładanych celów pracy. Lektura tego rozdziału

przekonuje mnie, że Doktorantka jest w pełni dojrzałym badaczem zdolnym do przeprowadzenia bardzo wielu skomplikowanych doświadczeń, a także właściwego ich wytłumaczenia i przedstawienia na tle aktualnej wiedzy. Wnikliwie wyciąga też wnioski z wyników przeprowadzonych eksperymentów, unikając ich nadinterpretacji. Piśmiennictwo, na które powołuje się Autorka liczy 233 pozycje, w dużej mierze z ostatnich lat, co potwierdza aktualność tematu będącego przedmiotem dysertacji. Rozprawę zamyka rozdział „Wnioski końcowe”, który stanowi ich zwięzłą prezentację w kontekście postawionych celów rozprawy. Należy w tym miejscu podkreślić, iż cele te bez wątplenia zostały osiągnięte.

Niezależnie od mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej, z obowiązku recenzenta nie mogę pominąć pewnych uwag krytycznych. Ponadto, przy tak dużej ilości wyników doświadczeń, muszą się także pojawić pytania i wątpliwości, które przedstawiam poniżej.

1. Praca jest napisana poprawnym językiem, mimo to Autorce nie udało się uniknąć kilku niefortunnych sformułowań, żargonu laboratoryjnego oraz błędów literowych czy stylistycznych.
2. Niepoprawne jest wielokrotnie stosowane określenie „poziom” zamiast „stężenie”.
3. Dlaczego w modelach wyciszania i nadekspresji MCPIP1 użyto dwóch różnych linii komórkowych?
4. Czy są znane polimorfizmy genu kodującego MCPIP1, które wpływają na jego ekspresję/aktywność niosąc ze sobą równocześnie jakieś konsekwencje kliniczne?
5. Czy wiadomo coś o alternatywnych formach składowania mRNA genu kodującego MCPIP1? Bez wątplenia mogłoby to wpływać na stan zapalny regulowany przez to białko.
6. MCPIP1 wydaje się być obiecującym celem rozwoju nowych strategii leczenia infekcji i różnych chorób zapalnych. Czy znane są potencjalne zagrożenia terapii, której celem byłaby ta cząsteczka?

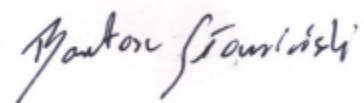
Powyższe uwagi i wątpliwości absolutnie nie umniejszają wartości merytorycznej dysertacji. Przedłożoną mi do recenzji pracę doktorską Pani Marty Wadowskiej zaliczam do bardzo ciekawego i wartościowego opracowania, w którym przedstawiono i przekonywująco uzasadniono tezy badawcze i która ewidentnie wnosi istotne elementy nowości naukowej wynikające zarówno z tematyki jak i zastosowanej metodologii.

Zasadniczą rolą recenzenta jest ocena rozprawy doktorskiej. W przypadku Pani Marty Wadowskiej nie można jednak pominąć jej całego dorobku naukowego, który obejmuje współautorstwo 9 wysoko punktowanych prac, co u osoby będącej u progu aktywności naukowej jest imponującym dokonaniem. Co bardzo istotne dla ocenianej dysertacji, znaczącą część zawartych w niej wyników opublikowano już w 3 czasopismach naukowych, co świadczy o nowości i wysokim poziomie przeprowadzonych badań.

Podsumowując, zarówno wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej, jak i pozostały dorobek doktorantki, niezwiązany z tematyką dysertacji, oceniam bardzo wysoko.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki

biologiczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Pani Marty Wadowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę bardzo wysoką wartość naukową rozprawy oraz ogrom pracy wniesiony przez Doktorantkę, wnioskuję o stosowne jej wyróżnienie.

A handwritten signature in black ink, reading "Bartosz Słomiński". The signature is written in a cursive style with some flourishes.

Bartosz Słomiński