



WYDZIAŁ BIOLOGII  
I OCHRONY  
ŚRODOWISKA

Uniwersytet Łódzki

Łódź, 10.06.2019 r.

Prof. dr hab. Wiesława Rudnicka  
Zakład Immunologii  
Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych Pani mgr Pauliny  
Żelechowskiej z Zakładu Immunologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
pt. „Modulacja aktywności komórek tucznych pod wpływem adipocytokin leptyny i  
adiponektyny”.**

Recenzję rozprawy doktorskiej Pani mgr Pauliny Żelechowskiej przygotowałam w oparciu o bardzo starannie przygotowane materiały zawierające:

- monotematyczny cykl czterech publikacji, trzech prac oryginalnych i jednego artykułu poglądowego, opublikowanych w czasopismach z listy JCR, których ogólny IF=17,318, a ogólna liczba punktów MNiSW wynosi 120, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, a Jej udział w ich powstaniu był dominujący i wyniósł 50-60%.
- autoreferat, w którym przedstawiono w zwięzły sposób cele, metodykę, najważniejsze wyniki badań i ich dojrzałą interpretację zakończoną prawidłowo sformułowanym wnioskiem.
- oświadczenia wszystkich współautorów publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej,
- wykaz pozostałego dorobku naukowego obejmującego dziewięć prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z listy JCR oraz cztery artykuły poglądowe, wszystkie z listy MNiSW, w tym dwa z listy JCR, o ogólnym wskaźniku oddziaływania wynoszącym 255 punktów MNiSW i IF=21,625.
- wykaz 44 komunikatów zjazdowych, w tym 4 prezentowanych na konferencjach zagranicznych.

## Ocena merytoryczna pracy

Logiczna sekwencja podejmowanych zadań przez Panią mgr Paulinę Żelechowską zaowocowała bardzo wartościowym dziełem, jakim jest Jej praca doktorska, będąca jednocześnie świadectwem talentu, rzetelności oraz otwartości naukowej Doktorantki na aktualne problemy ochrony zdrowia i najnowsze trendy badawcze. Pierwszym etapem pracy było przygotowanie interesującego artykułu pogładowego poświęconego udziałowi komórek tucznych w przetrwałej reakcji zapalnej o niskiej aktywności w tkance tłuszczowej „Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue”, który został opublikowany w renomowanym czasopiśmie *Obesity Reviews*, z najwyższego kwartyła wykazu MNiSzW – 45 punktów, IF=8,483. Autorka przedstawia w nim aktualne dane WHO o rozprzestrzenieniu otyłości w świecie, która osiągnęła wymiar epidemiczny i konsekwencji, jaką jest zwiększona podatność na różnorodne choroby, w tym takie, które znajdują się na czele listy chorób o najwyższej śmiertelności, choroby sercowo-naczyniowe i układu oddechowego czy cukrzyca. Następnie zwięźle charakteryzuje zróżnicowanie morfologiczne i czynnościowe tkanki tłuszczowej, w której obok adipocytów, jako komórek podstawowych występują fibroblasty, komórki nabłonkowe, makrofagi, komórki NK (Natural Killer), limfocyty T i B, eozynofile oraz mastocyty. Doktorantka podkreśla plastyczność komórek tworzących tkankę tłuszczową, które zmieniają swój fenotyp i metabolizm reagując przede wszystkim na nadmierną akumulację tłuszczu co prowadzi do rozwoju przetrwałej reakcji zapalnej o niskim natężeniu. W syntetyczny sposób przeciwstawia przeciwzapalne cytokiny tkanki tłuszczowej (adipocytokiny) charakteryzujące stan fizjologiczny organizmu mediatorom prozapalnym powiększającej się tkanki tłuszczowej w otyłości. Koncentrując uwagę czytelnika na komórkach tucznych, przedstawia bogactwo wydzielanych przez nie aktywnych mediatorów reakcji alergicznych inicjowanych poprzez receptory FcεRI, ilustrując drogi sygnalingu komórkowego. Przytacza dane o wydzielanych przez komórki tuczne regulatorach homeostazy oddziałujących na gojenie się ran, tworzenie i przepuszczalność naczyń oraz modulatorów czynnych w procesach odporności wrodzonej i adaptacyjnej. W szczegółowy sposób dyskutuje zaangażowanie komórek tucznych w procesy inicjacji i eskalacji reakcji zapalnych oraz ich wygaszanie. Na wyróżnienie zasługuje prezentowany schemat obrazujący szlaki metaboliczne i odpornościowe przebiegające z udziałem komórek tucznych tkanki tłuszczowej podczas rozwoju reakcji zapalnej o niskim natężeniu, których poznanie jest nieodzowne dla wyjaśnienia mechanizmu zależności pomiędzy taką reakcją i patogenezą otyłości.

W nurt tego zapotrzebowania wpisuje się cel badań doświadczalnych pracy doktorskiej Pani mgr P. Żelechowskiej, którym było: zbadanie czy komórki tuczne wykazują ekspresję

receptorów leptyny (OB.-R) i adiponektyny (Adipo RI i Adipo RII), a jeśli tak to czy leptyna i adiponektyna oddziałują bezpośrednio z dojrzałymi komórkami tucznymi aktywując je do wydzielania modulatorów procesów zapalnych i migracji. Wytyczony cel badań w pełni zrealizowano wykorzystując model otrzewnowych komórek tucznych szczura opracowany i stosowany z sukcesem w kierowanym przez Panią prof. dr hab. Ewę Brzezińską-Błaszczyk Zakładzie Immunologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W prawidłowo planowanych seriach doświadczeń wykazano, że leptyna pobudza w komórkach tucznych degranulację czemu towarzyszy szybkie, widoczne już po 5 minutach, wydzielanie histaminy i wzrost poziomu wewnątrzkomórkowych jonów  $Ca^{2+}$ . Stymuluje ona również syntezę i sekrecję leukotrienów cysteinylowych (cysLT). Interesujące jest, że leptyna jest bardziej efektywnym induktorem produkcji i wydzielania chemokiny CCL3 niż przeciwciała przeciwko IgE. Obserwowane nasilenie ekspresji receptorów CYSLTR1 i CYSLTR2 na mastocytach traktowanych leptyną zwiększa oddziaływanie cysLT i sprzyja nasilonej chemotaksji. Wyniki tych badań zawarto w *Inflammation Research* (IF= 2.990, 20 pkt MNiSzW) w artykule pt. „Leptin stimulates tissue rat mast cell pro-inflammatory activity and migratory response”. Kontynuując ten nurt badań, Doktorantka precyzyjnie udokumentowała konstytutywną ekspresję receptora OB.-R na dojrzałych mastocytach izolowanych z otrzewnej szczura, dodając nowe informacje o jego lokalizacji w komórce. W środowisku leptyny, ekspresja receptora OB.-R ulegała nasileniu zarówno w obszarze jądrowym, jak i w siateczce śródplazmatycznej, co zaprezentowano w pracy pt. „Leptin receptor is expressed by tissue mast cells”, zamieszczonej w *Immunologic Research* (IF=2,487, 25 pkt MNiSzW). Oceniając wartość merytoryczną pracy doktorskiej Pani mgr P. Żelechowskiej największe uznanie należy przypisać przyjętej do druku w *Immunology* (Decision Letter (IMM-2019-5331.R2) pracy zatytułowanej „Adipocytokines leptin and adiponectin function as mast cell activity modulators (IF=3.358, 30 pkt. MNiSzW). Wykazane współwystępowanie receptorów leptyny (OB.-R) i adiponektyny (AdipoRI i AdipoRII) na dojrzałych mastocytach szczura sprawia, że komórki te mogą wykazywać różne funkcje w zależności od środowiska w jakim się znajdują. Determinuje to zróżnicowanie wewnątrzkomórkowego sygnalingu włączanego przez obie adipocytokiny (JAK2, PLC, PI3K, ERK1/2, i p38 oraz PIK3, p38 i ERK1/2 w przypadku działania leptyny i adipocytokiny, odpowiednio) w mastocytach, odmiennego wpływu obu adipocytokin na ekspresję receptorów leukotrienów cysteinylowych CYSLTRI i CYSLTRII na mastocytach oraz uwalnianie histaminy i syntezę chemokiny CCL2. Przedstawione dane w pełni upoważniają Doktorantkę do ogólnego stwierdzenia, że adipocytokiny w wielokierunkowy sposób modulują aktywność komórek tucznych co sugeruje ich udział w towarzyszącej otyłości przetrwałej reakcji zapalnej o niskiej

aktywności. Ta nowatorska konkluzja inspiruje mnie do poproszenia Doktorantki o przedstawienie planu dalszych badań z pewną próbą wykorzystania uzyskiwanych wyników do projektowania nowych sposobów ograniczania skutków otyłości.

Praca doktorska Pani mgr P. Żelechowskiej świadczy o Jej dużej dojrzałości naukowej w zakresie stawiania hipotez badawczych oraz ich weryfikacji w doświadczeniach uwzględniających zestaw nowoczesnych metod takich jak, techniki cytometrii przepływowej i mikroskopii konfokalnej, spektrofluorescencji, metoda PCR w czasie rzeczywistym, techniki immunoenzymatyczne ELISA. Praca, w całości została opracowana w sposób bardzo staranny, natomiast na przyszłość sugerowałabym dołączanie do tak obszernego opracowania, osobnej listy używanych skrótów.. Co prawda wyjaśnienie tych skrótów można odnaleźć czytając rozdział „Wprowadzenie” i w załączonych odbitkach opublikowanych prac, ale osobna ich lista byłaby pewnym ułatwieniem dla czytelnika.

### **Ocena końcowa**

**Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa doktorska Pani mgr Pauliny Żelechowskiej zatytułowana „ Modulacja aktywności komórek tłuszczowych pod wpływem adipocytokin leptyny i adiponektyny” stanowi istotny i trwały wkład w rozwój wiedzy o cytologii, biochemii i immunologii komórki tłuszczowej reagującej na adipocytokiny z możliwością interpretowania jej udziału w przetrwałej reakcji zapalnej o niskiej aktywności w tkance tłuszczowej, w stanach otyłości.**

**Jednocześnie stwierdzam, że Rozprawa ta spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom na stopień doktora zawarte w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2003 Nr 65 poz. 595 z póź. zm.). Tym samym wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Pauliny Żelechowskiej do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.**

**Doceniając duże znaczenie naukowej rozprawy doktorskiej stanowiącej ważny wkład w rozwój wiedzy o odporności w stanach patologicznych, zastosowanie w badaniach całego spektrum metod z zakresu immunologii molekularnej i komórkowej, a także imponujący sumaryczny IF= 38,943 i punktację MNiSW równą 375, z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie Rozprawy doktorskiej Pani mgr Pauliny Żelechowskiej stosowną nagrodą.**

**prof. dr hab. Wiesława Rudnicka**

**Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej  
Uniwersytetu Łódzkiego**

ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź, tel. 601722846, E-mail: wieslawa.rudnicka@biol.uni.lodz.pl