



**WYDZIAŁ BIOLOGII  
i OCHRONY  
ŚRODOWISKA**

Uniwersytet Łódzki

Prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska  
Katedra Cytobiochemii UŁ

**Ocena**  
**pracy doktorskiej mgr Pauliny Żelechowskiej**  
**pt. *Modulacja aktywności komórek tucznych pod wpływem adipocytokin***  
***leptyny i adiponektyny***

Praca doktorska mgr Pauliny Żelechowskiej wykonana została w Zakładzie Immunologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Ewy Brzezińskiej-Błaszczyk. Doktorantka skorzystała z możliwości jaką daje obecnie obowiązująca Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i przedstawiła rozprawę w formie spójnego tematycznie cyklu czterech współautorskich prac, w tym trzech oryginalnych i jednej przeglądowej. Trzy z prac wchodzących w skład cyklu opublikowane zostały w 2018 roku w *Obesity Reviews* (IF 8,483; pkt. MNiSW 45), *Inflammation Research* (IF 2,990; pkt. MNiSW 20) oraz *Immunologic Research* (IF 2,487; pkt MNiSW 25), a czwarta praca w 2019 roku przyjęta została do druku w *Immunology* (IF 3,358; pkt MNiSW 30), co potwierdza załączony list Redaktora czasopisma. Wszystkie prace składające się na rozprawę doktorską publikowane są w uznanych, międzynarodowych czasopismach znajdujących się w aktualnie obowiązującym wykazie Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Łączna liczba punktów przypisana tym czasopismom przez MNiSW wynosi 120, a sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF 17,318. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że mgr Paulina Żelechowska jest pierwszym autorem wszystkich czterech prac składających się na rozprawę doktorską. Niepodważalny udział mgr Pauliny Żelechowskiej w powstaniu tych prac potwierdza nie tylko Jej wiodąca pozycja wśród autorów. Jak wynika

z załączonych do dokumentacji oświadczeń współautorów wkład mgr Pauliny Żelechowskiej wynosi 60% w przypadku jednej pracy i 50% w przypadku pozostałych prac. Prace stanowiące rozprawę doktorską opatrzone zostały 16-stronicowym wprowadzeniem zawierającym cel pracy, opis przeprowadzonych badań, podsumowanie uzyskanych wyników, wniosek końcowy, a także streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim oraz wybrane pozycje piśmiennictwa.

Celem badań przedstawionych w pracy doktorskiej mgr Pauliny Żelechowskiej było poszukiwanie odpowiedzi na pytanie czy komórki tuczne obecne w tkance tłuszczowej uczestniczą w rozwoju stanów zapalnych związanych z otyłością. Truizmem jest stwierdzenie, że komórki tuczne są komórkami wielofunkcyjnymi i pełnią istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy organizmu. Nie ulega wątpliwości, że komórki tuczne biorą aktywny udział w procesach odpornościowych i procesach zapalnych. Stanowią one źródło licznych mediatorów i cytokin uwalnianych z ziarnistości cytoplazmatycznych oraz syntetyzowanych *de novo*, które oddziałują wielokierunkowo na otaczające komórki i tkanki, modulując bezpośrednio lub pośrednio przebieg procesów immunologicznych. Z drugiej strony wyniki badań ostatnich lat sugerują, że adipocytokiny uwalniane głównie przez komórki tkanki tłuszczowej, a wśród nich leptyna i adiponektyna są odpowiedzialne nie tylko za regulację metabolizmu, ale uczestniczą również w odpowiedzi immunologicznej, w tym w przebiegu procesów zapalnych.

Cele szczegółowe pracy doktorskiej mgr Pauliny Żelechowskiej obejmowały ocenę: 1° udziału leptyny i adiponektyny w aktywacji dojrzałych tkankowych komórek tucznych do syntezy i wydzielania mediatorów i cytokin modulujących przebieg procesów zapalnych oraz 2° konstytutywnej i indukowanej ekspresji receptora leptyny i receptorów adiponektyny oraz receptorów dla leukotrienów cysteinylowych w dojrzałych tkankowych komórkach tucznych. Badania przeprowadzono na komórkach tucznych izolowanych z jamy otrzewnej samic szczurów o masie około 250 g, za pomocą szerokiego spektrum nowoczesnych, adekwatnych do kolejnych zadań, podejść metodycznych, co wymagało od Doktorantki opanowania bogatego warsztatu badawczego. Wykorzystano między innymi cytometrię przepływową, mikroskopię konfokalną, spektrofluorymetrię, technikę ELISA i qRT-PCR oraz metodę Bowdena. Badania zostały nie tylko szczegółowo opisane w pracach oryginalnych

składających się na rozprawę doktorską, zarówno pod względem stosowanych metod, jak i prezentacji oraz merytorycznej i twórczej dyskusji uzyskanych wyników, ale także, co należy podkreślić, pozytywnie ocenione przez recenzentów i redakcje renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym.

Zakres badań i podejść metodycznych budzi uznanie. W przeprowadzonych oryginalnych badaniach udowodniono, że leptyna i adiponektyna bezpośrednio oddziałują na komórki tuczne. Wykazano, że leptyna stymuluje komórki tuczne do degranulacji i uwalniania histaminy oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia, uwalniania leukotrienów cysteinylowych i chemokiny CCL2. Efektów tych nie stwierdzono w przypadku adiponektyny. Natomiast obie badane adipocytokiny wpływają na poziom mRNA wybranych cytokin/chemokin, migrację komórek oraz generowanie reaktywnych form tlenu. Stymulacja komórek tucznych leptyną powoduje wzrost ekspresji mediatorów prozapalnych takich jak IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF, CCL2 i CCL3, a spadek ekspresji cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 czy TGF $\beta$ , których wzrost ekspresji, jak wykazano indukuje z kolei adiponektyna. Ponadto leptyna okazała się indukować w komórkach tucznych ekspresję powierzchniową receptorów leukotrienów cysteinylowych CysLTR1, CysLTR2 i GPR17, podczas gdy pod wpływem adiponektyny ma miejsce wzrost ekspresji receptora GPR17, a obniżenie ekspresji receptora CysLTR2. Pozwala to sugerować, że leptyna zwiększa, a adiponektyna zmniejsza wrażliwość komórek tucznych na leukotrieny cysteinyłowe. Powyższe wyniki zaprezentowane zostały w pracach w *Inflammation Research* (2018) oraz *Immunology* (2019). Poszukując molekularnych mechanizmów oddziaływania adipocytokiny na komórki tuczne wykazano, że w przypadku leptyny modulowane są wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnałowe z udziałem kinaz JAK2, ERK1/2, p38, PI3K oraz fosfolipazy PLC, a w przypadku adiponektyny ścieżki sygnałowe z udziałem kinaz PI3K, ERK1/2 i p38 (*Immunol.* 2019).

W świetle wyników badań własnych i danych literaturowych prosiłabym o przybliżenie molekularnych mechanizmów aktywacji komórek przez adipocytokiny. Czy komórki tuczne wykazują w tym aspekcie jakieś szczególne właściwości ?

W przedstawionej pracy doktorskiej po raz pierwszy, jak wynika z dostępnej literatury przedmiotu, udowodniono obecność w komórkach tucznych receptora leptyny OB-R oraz receptorów adiponektyny AdipoR1 i AdipoR2. Ponadto wykazano, że podobnie jak w innych typach komórek, również w komórkach tucznych leptyna

reguluje ekspresję własnego receptora. Powierzchniowy i wewnątrzkomórkowy poziom receptora leptyny w mastocytach okazał się być zależny od poziomu tej adipocytokiny (*Immunol. Res.*, 2018; *Immunol.*, 2019).

Uzyskane i prezentowane w pracach eksperymentalnych składających się na rozprawę doktorską oryginalne wyniki mają niepodważalną wartość poznawczą. Udowodniono, że leptyna stymuluje aktywność prozapalną komórek tucznych na drodze autokrynej i parakrynej, a badane adipocytokiny modulują aktywność mastocytów i w konsekwencji procesy, w które są one zaangażowane, w tym procesy zapalne.

Praca poglądowa wchodząca w skład cyklu, opublikowana w *Obesity Reviews* (2018) stanowi przegląd dostępnej literatury na temat udziału komórek tucznych w przewlekłym zapaleniu w tkance tłuszczowej u osób otyłych i stanowi bardzo dobre wprowadzenie do problematyki badawczej prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Udział komórek tucznych w modulacji stanu zapalnego skłania do pytania czy w przypadku nowotworów, z których wiele rozwija się na podłożu stanu zapalnego, np. jelita grubego, komórki tuczne pełnią funkcję antynowotworową czy pronowotworową? Czy znane są wyniki badań w tym zakresie?

### Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że mgr Paulina Żelechowska, na podstawie wyników logicznie zaplanowanych i precyzyjnie przeprowadzonych prac badawczych przedstawiła bardzo wartościową rozprawę doktorską. Wyniki są nowatorskie i bez wątplenia przyczyniają się do poszerzenia naszej wiedzy odnośnie do roli komórek tucznych w przewlekłym stanie zapalnym związanym z otyłością. Wartość naukowa rozprawy, jak również bogaty dorobek publikacyjny i konferencyjny mgr Pauliny Żelechowskiej pozwalają na w pełni pozytywną ocenę wiedzy i umiejętności Doktorantki.

Dorobek naukowy mgr Pauliny Żelechowskiej poza pracami stanowiącymi rozprawę doktorską obejmuje dziewięć prac oryginalnych, wszystkie opublikowane w czasopiśmie indeksowanym przez *Web of Science* oraz cztery prace poglądowe, w tym dwie ze współczynnikiem IF. Sumaryczny współczynnik wpływu tych prac,

tj. poza pracami składającymi się na rozprawę doktorską, wynosi 21,625, a liczba punktów MNiSW 255. Ponadto mgr Paulina Żelechowska jest współautorem 44 komunikatów konferencyjnych, z których 16 prezentowanych było na zjazdach międzynarodowych.

Reasumując stwierdzam, że prezentowana rozprawa doktorska pt. „Modulacja aktywności komórek tucznych pod wpływem adipocytokin leptyny i adiponektyny” spełnia warunki niezbędne do uzyskania stopnia naukowego doktora określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 21 czerwca 2016, poz. 882, tekst jednolity), w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Pauliny Żelechowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Waga naukowa osiągniętych w ramach rozprawy oryginalnych wyników i ich opublikowanie w międzynarodowych, uznanych czasopismach w mojej opinii zasługują na wyróżnienie.



