

## OCENA

### Rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Rudnickiej pt.: „Komórkowe i humoralne reakcje cytotoksyczne w zakażeniach *Helicobacter pylori*”

Wykazanie istnienia silnego związku między zakażeniem *H. pylori* (Hp) a występowaniem chorób takich jak zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody dwunastnicy oraz nowotwory tych narządów, dało cierpiącym na te schorzenia nadzieję na opracowanie nowych, skutecznych sposobów ich leczenia. Obecnie wiadomo, że *H. pylori* odpowiada w przybliżeniu za 80% przypadków choroby wrzodowej żołądka i 90% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy.

U podłoża objawów zakażenia tym patogenem może leżeć kilka mechanizmów. Włączenie tych schorzeń do katalogu chorób infekcyjnych skierowało uwagę badaczy na dokładne poznanie mechanizmów prowadzących do powstrzymania rozwoju zakażenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę, zdolność tej pałeczki do przeżycia w wyjątkowo niekorzystnych dla bakterii warunkach jakim jest kwaśne środowisko soku żołądkowego, choć z drugiej strony jest ona pozbawiona zdolności do wzrostu na podłożach mikrobiologicznych. Z wieloletnich badań nad patogennością bakterii wiadomo, że jest ona w stanie przetrwać w organizmie gospodarza również dzięki przeciwstawieniu się podstawowej, obronnej reakcji układu odpornościowego gospodarza, poprzez skuteczne ograniczenie reakcji odpowiednich komórek odpowiedzialnych za wytworzenie zarówno odpowiedzi naturalnej jak i adaptacyjnej.

Dlatego szczegółowe poznanie mechanizmów wpływu bakterii na ustrój gospodarza, z jednej strony oraz odpowiedź układu odpornościowego gospodarza z drugiej, ma istotną wartość badawczą i może przyczynić się usprawnienia leczenia tych chorób lub zapobieżenia nawrotom choroby.

**Rozprawa mgr Karoliny Rudnickiej** zgodnie z nowelizacją Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 18 marca 2011 (art. 13, ust. 2) jest przedstawiona w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów w indeksowanych czasopismach oraz odrębnej części odwołującej się do opublikowanych badań, będącej formą przewodnika po cyklu prac. Podstawę doktoratu stanowi 5 publikacji, które są pracami zespołowymi, przy czym w 4. Doktorantka jest pierwszym autorem. Publikacje są umieszczone w kolejności chronologicznej ze względu na rok publikacji oraz wielkość udziału Doktorantki w ich powstawaniu. Sekwencja publikacji jest zatem przemyślana i logiczna. Publikacje dotyczą wielokierunkowych badań oceniających interakcje pomiędzy bakteriami *H. pylori* i komórkami układu odpornościowego gospodarza i są kontynuacją projektów badań prowadzonych przez Zespół prof. Magdaleny Mikołajczyk-Chmieli. Badania prezentowane w cyklu prac zostały wykonane w Katedrze Immunologii i

Biologii Infekcyjnej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. dr hab. Magdaleny Mikołajczyk-Chmieli w ramach Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Mikrobiologii, Biotechnologii i Biologii Eksperymentalnej.

Przedstawiona rozprawa składa się z 5 rozdziałów. **Rozdział 1** zawiera informacje wprowadzające wraz z wykazem 5 publikacji włączonych do rozprawy oraz 11. pozostałych publikacji, oraz wykaz ustnych i plakatowych doniesień zjazdowych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Łącznie 45 doniesień. Rozdział ten zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz podaje źródła finansowania badań. **Rozdział 2** stanowi Wstęp, w którym Doktorantka, w oparciu o zebrane piśmiennictwo, w zwięzły sposób przedstawiła: ogólną charakterystykę bakterii, czynniki determinujące podatność człowieka na zakażenie, metody wczesnej, nieinwazyjnej diagnostyki, dane odnośnie epidemiologii i transmisji zakażeń, patogenezę schorzeń wywołanych przez bakterię, czynniki wirulencji bakterii, znaczenie rozmaitych struktur powierzchniowych i antygenów bakterii w interakcji z komórkami nabłonka żołądkowego oraz komórkami układu odpornościowego. W odrębnym podrozdziale zostały omówione reakcje odpornościowe wzbudzone zakażeniem, typy i udział komórek towarzyszących ostremu i przewlekłemu procesowi zapalnemu, rozwój miejscowej i uogólnionej odpowiedzi humoralnej, wpływ bakterii na aktywność komórek immunokompetentnych. Kolejny podrozdział Doktorantka poświęciła omówieniu roli naturalnych komórek cytotoksycznych w procesach odpornościowych, w tym ich udziału w odpowiedzi przeciwwakażnej organizmu na zakażenie *H. pylori*. W **Rozdziale 3** Doktorantka przedstawiła założenia i cele pracy, które dotyczyły zbadania zdolności monocytów i makrofagów, eksponowanych na LPS *H. pylori*, do wytwarzania cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$  i IL-8 oraz pobudzenia proliferacji limfocytów T. W zaplanowanych doświadczeniach Doktorantka zamierzała uzyskać dane odnośnie udziału antygenów powierzchniowych *H. pylori* zawartych w ekstrakcie glicynowym bakterii i LPS w modulacji aktywności cytotoksycznej komórek NK oraz dane dotyczące naturalnej aktywności cytotoksycznej tych komórek u osób zakażonych lub nie *H. pylori*. Odpowiedzi na postawione pytania uzyskano realizując 8 cząstkowych zadań badawczych. Wyniki z cząstkowych zadań badawczych zostały przedstawione i omówione szczegółowo we wskazanych publikacjach, które wraz odrębnym podsumowaniem wyników, dyskusją i piśmiennictwem stanowią **Rozdział 4**. **Rozdział 5** zawiera oświadczenia współautorów precyzujące szczegółowo ich udział w poszczególnych publikacjach. Z oświadczeń tych wynika, że **mgr Karolina Rudnicka** opanowując szereg nowoczesnych technik badawczych twórczo realizowała wiele istotnych składowych w cząstkowych zadaniach badawczych, zwiększając sukcesywnie w nich swój twórczy udział.

Podsumowując, **mgr Karolina Rudnicka** konsekwentnie prowadziła badania nad patogennością pałeczek *H. pylori* i mechanizmami ich obrony przed reakcją układu odpornościowego, poprzez modulowanie aktywności komórek odporności wrodzonej: makrofagów, monocytów i komórek NK, a także limfocytów - komórek odpowiedzi nabytej. Badania dotyczyły także zaangażowania i stanu funkcjonalnego komórek układu odpornościowego u osób zakażonych *H. pylori*.

**Na podstawie analizy wyników badań oraz publikacji przedstawionych w rozprawie przez Doktorantkę stwierdzam, że:**

- Część dokumentacyjna wniosku została przedstawiona logicznie i przejrzysto, a rozprawa napisana jest bardzo starannie, jasnym i dobrze zrozumiałym stylem
- Strona merytoryczna załączonych publikacji nie budzi moich zastrzeżeń, zwłaszcza, że została już ona oceniona przez specjalistów i recenzentów czasopism naukowych
- Wnioski sformułowane w publikacjach dowodzą słuszności hipotez stawianych przez Doktorantkę i współautorów, co znalazło uznanie w redakcjach różnych czasopism naukowych
- Drobne błędy redakcyjne obejmujące między innymi tzw. literówki nie mają istotnego wpływu na wysoki poziom naukowy tego opracowania.

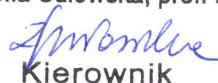
Na specjalne wyróżnienie zasługuje znaczny, wartościowy dorobek naukowy Doktorantki (łącznie 16 publikacji), którego wiodącą część stanowią prace z zakresu badań nad wyjaśnieniem patogenezы zakażeń *H. pylori*. Pięć publikacji stanowiących podstawę rozprawy uzyskało sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF=8,848 wg. listy filadelfijskiej w 2013 r., a łączna punktacja wg listy MNiSW wynosi 100 punktów.

Reasumując, przedstawioną do oceny rozprawę oceniam bardzo wysoko, treść pracy, zawarte w niej wyniki, ich omówienie i dyskusja świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań i nabytych umiejętnościach laboratoryjnych oraz wskazują na biegłą znajomość tematu. Biorąc powyższe pod uwagę oraz poziom merytoryczny rozprawy **składam wniosek o wyróżnienie pracy.**

Uważam, że recenzowana praca wnosi wartościowy wkład w poznanie mechanizmów towarzyszących zakażeniu *Helicobacter pylori*, w pełni spełnia wymogi ustawy o stopniach oraz tytule naukowym i stanowi podstawę do nadania stopnia doktora. Z pełnym przekonaniem wnoszę zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie **mgr Karoliny Rudnickiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, dnia 8 maja 2014 r.

dr hab. Zofia Sułowska, prof. IBM PAN



Kierownik  
Pracowni Immunologii Doświadczalnej