



Łódź, 11.01.2017

Dr hab. Maciej Cedzyński

Ocena rozprawy doktorskiej Mgr Elizy Mnich**pt. „Oddziaływania *Helicobacter pylori* z komórkami gospodarza i ich rola w rozwoju reakcji zapalnej i odpornościowej”**

Zakażenia *Helicobacter pylori* należą do najczęściej występujących infekcji bakteryjnych u ludzi. Są one szczególnie powszechne w krajach rozwijających się, jednak nawet w obszarach wysokorozwiniętych, odsetek osób zakażonych sięga 40%. Prewalencja infekcji jest oczywiście uwarunkowana nie tylko czynnikami ekonomicznymi czy socjologicznymi: w literaturze zwraca się często uwagę na pochodzenie etniczne, zróżnicowanie grup krwi (zarówno AB0 jak i Lewis) czy wiek badanych osób. Niekiedy zapalenie błony śluzowej żołądka, związane z zakażeniem *H. pylori*, może skutkować powstaniem zmian o charakterze atroficznym, wrzodów tego narządu, wrzodów dwunastnicy, czy niektórych nowotworów złośliwych. Drobnoustrój ten został uznany za karcynogen klasy I.

Unikalne cechy pałeczek *H. pylori*, jak np. ich zdolność do przeżycia w środowisku o skrajnie niskim pH, utworzenia nisz infekcyjnych w błonie śluzowej żołądka i wieloletniego przetrwania w organizmie człowieka poprzez modulowanie jego odpowiedzi odpornościowej powodują, że mimo intensywnych badań, wiele pytań pozostaje nadal otwartymi, a poznanie mechanizmów interakcji patogen-gospodarz wciąż pozostaje ważnym i ciekawym problemem naukowym. Właśnie tym zagadnieniem zajęła się Pani mgr Eliza Mnich w przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej.

Rozprawa ma charakter spójnego tematycznie zbioru publikacji, w skład którego wchodzi 4 prace oryginalne i 1 artykuł przeglądowy w języku polskim, opatrzonego dodatkowo obszernym i szczegółowym omówieniem. Wszystkie artykuły zostały zamieszczone w czasopiśmie uwzględnionych w Journal Citation Reports, a ich pięcioletni impact factor wynosi od 0,795 do 3,132 (sumarycznie: 9,843). W każdym z nich, Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wiodący udział (oceniony od 35% w jednej, poprzez 55% w trzech i 70% w jednej pracy) został potwierdzony oświadczeniami współautorów. Na uwagę zasługuje ponadto niezwykle bogaty ogólny dorobek naukowy Mgr Elizy Mnich, obejmujący łącznie 14 artykułów (sumaryczny pięcioletni IF niemal 24) i 60 doniesień konferencyjnych.

W rozdziale „Wprowadzenie”, Doktorantka przedstawiła charakterystykę gatunku *Helicobacter pylori* (wraz z opisem historii badań dotyczących tych bakterii), zwracając szczególną uwagę na czynniki patogenności. Część ta uzupełniona jest istotnymi informacjami na temat zakażeń *H. pylori* – ich



patogenezy, epidemiologii, diagnostyki czy leczenia. Ponadto Mgr Eliza Mnich omówiła wykorzystywane współcześnie modele badawcze, takie jak komórki ustalonych linii i zwierzęta laboratoryjne.

Cel pracy przedstawiony został precyzyjnie, a badania podzielono na trzy części tematyczne. Części te są spójne i w pełni zgodne z tematem rozprawy.

Rozdział „Materiały i metody” stanowi uzupełnienie odpowiednich fragmentów publikacji będących podstawą ocenianej rozprawy. Przedstawione przez Doktorantkę szczegóły dotyczące wykorzystywanych odczynników, materiałów, modeli badawczych i procedur nie zawsze mogły znaleźć się w opublikowanych artykułach, co zazwyczaj wynika z ograniczonej objętości akceptowanych przez redakcję manuskryptów. Dzięki nim, rozprawa będzie mogła służyć innym badaczom czy studentom jako cenna pomoc w opracowaniu doświadczeń.

Kolejna część pracy zawiera kopie publikacji, których wartość została już oceniona przez niezależnych ekspertów. Jako recenzent rozprawy jako całości czuję się upoważniony jedynie do stwierdzenia, że wybór artykułów jest trafny – stanowią one spójną całość, a ich treść w pełni odpowiada założeniom pracy. Należy też podkreślić wspomnianą wyżej liczbę publikacji tworzących zbiór (5) i ich wysoką rangę (sumaryczny pięcioletni IF wynoszący 9,843). Artykuł przeglądowy (jedyne w języku polskim wśród włączonych do rozprawy), opisujący modele zwierzęce stosowane w badaniach o tematyce związanej z zakażeniami *H. pylori* stanowi doskonałe tło dla prac badawczych, zwłaszcza tych opatrzonych numerami IV i V.

Rozdział „Dyskusja”, zgodnie z oczekiwaniem czytelnika, omawia osiągnięcia Doktorantki w odniesieniu do danych literaturowych. Ponownie, jest on uzupełnieniem odpowiednich fragmentów publikacji, wzbogaconym o komentarz dotyczący najnowszych doniesień. Jest to szczególnie cenne w przypadku wyników zamieszczonych w artykułach o numerach II i IV, opublikowanych odpowiednio w 2012 i 2014 roku. Fragment ten świadczy nie tylko o znajomości literatury (o czym można przekonać się już czytając rozdział „Wprowadzenie”) ale też o umiejętności interpretacji danych doświadczalnych.

W rozdziale „Podsumowanie wyników”, Autorka zestawia najważniejsze dane eksperymentalne, zgodnie z zaproponowanym wcześniej podziałem na części tematyczne, a omówienie każdej z części kończy rzeczowym i zwięzłym wnioskiem. Wnioski te, z kolei podsumowane są „Wnioskiem końcowym”, potwierdzającym właściwą ocenę otrzymanych wyników.

Wykaz literatury zawiera niemal 300 pozycji, od najstarszej, sięgającej końca XIX wieku, po najnowsze, co świadczy o dociekliwości naukowej Doktorantki i jej wytrwałości w poszukiwaniu źródeł współczesnej wiedzy dotyczącej przedmiotu rozprawy.



Za szczególnie ważne osiągnięcia przedstawione w pracy Mgr Elizy Mních należy uznać zaproponowanie mechanizmów oddziaływania lipopolisacharydu *H. pylori* z komórkami linii monocytarno-makrofagowej (wykazanie roli fukozy lub galaktozy, w zależności od obecności lub braku struktur Le^{x/y} w LPS) oraz szczegółową charakterystykę odpowiedzi kawii domowej na zakażenie.

Przedstawiona rozprawa świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki, a rozdziały uzupełniające zbiór publikacji napisane są w sposób ciekawy i przystępny, z dbałością o szczegóły i poprawność językową. Praca ta z pewnością będzie mogła być wykorzystana jako pomoc dydaktyczna.

Jako recenzent muszę także zwrócić uwagę na pewne drobne błędy, głównie o charakterze redakcyjnym, które znalazły się w rozprawie. Przykładem może być termin „reakcja łańcuchowej polimerazy”, pojawiający się zarówno w tekście, jak i wykazie skrótów (właściwe określenie to „łańcuchowa reakcja polimerazy”). Także nazwa „chłoniak inny niż chłoniak typu Hodgkin'sa” (jako tłumaczenie „non-Hodgkin's lymphoma”) jest niezręcznością – tę grupę chorób w literaturze polskojęzycznej określa się zazwyczaj jako „chłoniaki nieziarnicze”. Inne niewielkie uchybienia, to sformułowania takie jak „mutacja reszt aminokwasowych” (ulegają one zamianie w wyniku mutacji genu) czy „błona zewnętrzna komórek” w odniesieniu do komórek eukariotycznych (jest to cecha bakterii Gram-ujemnych). Ponadto, bardzo jasny odcień czcionki użytej w rozwinięciach skrótów utrudnia ich czytanie.

Wspomniane niewielkie (i co należy podkreślić – nieliczne) błędy nie wpływają na bardzo wysoką ocenę przedstawionej, niewątpliwie wyróżniającej się, rozprawy.

W publikacjach opatrzonych numerami I i V, obok LPS *H. pylori* zastosowano (jako kontrolę) LPS *E. coli* O55. W związku z tym, chciałbym zapytać Doktorantkę o przyczynę wyboru właśnie tej endotoksyny.

Oceniana rozprawa, zatytułowana „Oddziaływania *Helicobacter pylori* z komórkami gospodarza i ich rola w rozwoju reakcji zapalnej i odpornościowej” spełnia wymagania dotyczące rozpraw doktorskich zawarte w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie Pani mgr Elizy Mních do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę zakres przeprowadzonych badań, jakość uzyskanych wyników (i będące jej konsekwencją liczbę i rangę przedstawionych publikacji) oraz wartość materiałów uzupełniających zbiór artykułów, z pełnym przekonaniem wnioskuję także o nagrodzenie Doktorantki.

dr hab. Maciej Cedzyński, prof. IBM PAN


Kierownik
Pracowni Immunobiologii Zakazeń