



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Kierownik : Prof. dr hab. n.med. Jacek Szepietowski  
Ul. Chalubińskiego 1, 50-368 Wrocław  
Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42  
e-mail: [dermwen@umed.wroc.pl](mailto:dermwen@umed.wroc.pl) <http://www.derm.umed.wroc.pl>

---

Wrocław, 2019-05-16

### OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Beaty Bugary

pt. "Rola białka MCP1 w odpowiedzi keratynocytów na stres"

Skóra to największy organ naszego organizmu. Powierzchnia skóry dorosłego człowieka dochodzi do 1,5-1,8 m<sup>2</sup>, a jej masa stanowi około 20% masy organizmu człowieka. Powszechnie znana jest rola skóry jako bariery oddzielającej wewnątrz organizmu od środowiska zewnętrznego. Jednakże oprócz roli protekcyjnej przeciwko czynnikom mechanicznym, fizycznym czy chemicznym skóra pełni szereg innych funkcji, włączając w to jej istotną rolę w procesach immunologicznych. Nie dziwi więc, że skóra posiada swój własny układ immunologiczny (Skin Immune System, Skin Associated Lymphoid Tissue). W ostatnich dekadach w dermatologii dokonał się istotny postęp, zarówno w badaniach podstawowych, jak i badaniach aplikacyjnych. Niewątpliwie rozwój szeroko pojętej immunologii czy immunogenetyki doprowadził do bardziej szczegółowego poznania mechanizmów wielu zjawisk zachodzących na poziomie skóry, a tym samym patogenetyki dermatoz, co już obecnie przekłada się na oferowane coraz to bardziej ukierunkowane możliwości terapeutyczne dla szeregu grup chorych. Nadal jednak zjawiska immunologiczne w licznych chorobach skóry nie zostały do końca zbadane. Badania więc nad poznaniem mechanizmów immunologicznych toczących się w skórze, badania nad immunopatogenezą chorób skóry posiadają wartość szczególną. W nurt ten idealnie wpisuje się oceniana rozprawa doktorska. Temat rozprawy doktorskiej magister Beaty Bugary mający na celu przybliżenie nieznaną dotychczas roli białka MCP1 (*Monocyte Chemoattractant Protein -1*

– *induced protein 1*) w odpowiedzi keratynocytów na czynniki stresowe należy uznać jest jak najbardziej aktualny, trafny i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 114 stron oprawionego wydruku komputerowego, w tym 23 wielokrotnie złożone ryciny, 4 zestawienia tabelaryczne i 218 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatnich lat. Za cenne uważam zamieszczenie na początku rozprawy wykazu skrótów, co ułatwia czytelnikowi śledzenie poszczególnych części rozprawy doktorskiej. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej; zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i języku angielskim (streszczenia zamieszczone na początku rozprawy).

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów. Jest rozbudowany i wielowątkowy. Magister Beata Bugara w sposób zwięzły, a zarazem rzetelny przybliżyła podstawy budowy skóry, omówiła rolę promieniowania ultrafioletowego w fizjologii jak i patologii skóry, zwracając szczególne znaczenie na szlaki sygnalizacyjne aktywowane pod wpływem promieniowania ultrafioletowego, jak i indukowany ultrafioletem stan zapalny skóry. W dalszej części omówiła pokrótce jednostki chorobowe, takie jak raki skóry czy łuszczycę, których mechanizmy patogenetyczne miały bezpośredni związek w problematyką badawczą Doktorantki. Osobiście, mimo pojawiających się różnych doniesień literaturowych, optowałbym za około 2-3% rozpowszechnieniem łuszczycy w populacji. Byłbym też nieco bardziej ostrożny w ocenie zależności pomiędzy łuszczycą a procesami ogólnoustrojowymi. Trudno bowiem w dobie współczesnej wiedzy jednoznacznie stwierdzić, że łuszczycą może powodować dysfunkcję układu sercowo-naczyniowego. Raczej u osób chorujących na łuszczycę występuje istotnie większe ryzyko rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym i zgonu. Za bardzo wartościowy należy uznać dobrze zredagowany podrozdział dotyczący składania pre-mRNA. Omówienie mechanizmu alternatywnego pre-mRNA wraz z następowymi funkcjami tegoż procesu wskazuje na bardzo dobre zorientowanie magister Beaty Bugary w tym zagadnieniu, co stanowi adekwatne przygotowanie do dalszych badań własnych Doktorantki. Za cenną część wstępu uznaję również cały rozdział odnoszący się białka MCPIP1, które było głównym zainteresowaniem badawczym Autorki. Podsumowując, wstęp rozprawy doktorskiej jest obszerny, stanowi bardzo dobre, w pełni wyczerpujące wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktorantki.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny. Doktorantka postanowiła zbadać rolę jaką pełni białko MCPIP1 w keratynocytach poddanych promieniowaniu ultrafioletowemu B oraz w komórkach skóry stymulowanych interleukiną

17A (IL-17A). Podjęła się trudnego zadania scharakteryzowania jednego z przewidywanych wariantów składania mRNA ZC3H12A wraz z przybliżeniem jego funkcji w komórkach linii A431. Powyższe cele zostały poparte dobrze, jednoznacznie sformułowanymi założeniami. Wszystkie przedstawione przez Doktorantkę szczegółowe cele badawcze zostały zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej, prowadząc w konsekwencji do nowatorskich własnych spostrzeżeń. Obrazuje to, że magister Beata Bugara posiadała umiejętność prawidłowego planowania badań naukowych.

Doktorantka przeprowadziła swoje badania na trzech grupach komórek: pierwotnych keratynocytach pozyskanych z bioptatów skóry okolicy biustu, brzucha czy napletka, nieśmiertelnej linii keratynocytów ludzkich HaCaT oraz nieśmiertelnej linii komórek ludzkiego raka kolczystokomórkowego skóry A431. Należy podkreślić trafność wyboru materiału. Został on dokonany odpowiednio do założonych celów badawczych. Godnym zauważenia jest, że skóra napletka jest standardowym, ogólnie uznanym najlepszym materiałem do pozyskania pierwotnych keratynocytów. Wrażenie robi rozbudowana metodologia prowadzenia badań. Zastosowano różnorodne, właściwie wyselekcjonowane i dobrane, techniki badawcze zaawansowanej biologii molekularnej. Szczegółowy opis metod badawczych jest całkowicie poprawny i nie budzi żadnych zastrzeżeń. Zwraca uwagę precyzyjna analiza statystyczna otrzymanych wyników z zastosowaniem dobrze wyselekcjonowanych testów. Znacznie uwiarygadnia ona przedstawione w dalszej części rozprawy wyniki własne Doktorantki. Osobiście uważam, że zakres zaplanowanych badań w sposób znaczący przekracza wymogi standardowej rozprawy doktorskiej. Cały rozdziału uwidacznia ogrom pracy, który magister Beata Bugara włożyła w uzyskanie ostatecznych wyników badań oraz podkreśla pozycję i rangę naukową ośrodka, w którym badania zostały zrealizowane.

Wyniki pracy zostały zebrane i przedstawione na wzorowo przygotowanych rycinach oraz zaopatrzone słownym opisem. Zobrazowanie głównych wyników w formie graficznej wraz z ich słownym opisem umożliwia czytelnikowi z łatwością zrozumienie złożonych i wielowątkowych przesłanek pracy doktorskiej. Magister Beata Batura między innymi stwierdziła, że promieniowanie ultrafioletowe B powoduje zmianę poziomu białka MCPIP1. Udowodniła również, że ultrafiolet B nie ma istotnego wpływu na stabilność mRNA, ale stabilizuje poziom białka MCPIP1. Wartym podkreślenia jest własna obserwacja, że ścieżka aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B jest zaangażowana w aktywację białka MCPIP1 w środowisku ultrafioletu B. Dodatkowo Doktorantka swoimi badaniami zwróciła uwagę, że białko MCPIP1 bierze udział w procesie regulacji stanu zapalnego indukowanego

promieniowaniem ultrafioletowym B, jak i wpływa na przeżywalność keratynocytów. Kolejnym spostrzeżeniem własnym jest wykazanie, że stymulowane IL-17A komórki HaCaT wykazują zwiększoną ekspresję MCPIP1 na poziomie mRNA i białka. Doktorantka zasugerowała, że w proces aktywacji białka MCPIP1 pod wpływem IL-17A zaangażowany jest szlak sygnalizacyjny STAT3. Udowodniła, że aktywowane IL-17A białko MCPIP1 może odgrywać rolę regulującą poziom szeregu transkryptów związanych z łuszczycą. Bardzo ciekawym wątkiem badań okazały się prace nad alternatywną formą mRNA *ZC3H12A*. Okazało się, że alternatywny wariant składania mRNA *ZC3H12A* przyspiesza podziały linii komórkowej A431 i jest regulowany przez białko MCPIP1. Należy jednoznacznie podkreślić, że badania Doktorantki doprowadziły do nowatorskich, dotychczas nie publikowanych obserwacji.

Omówienie wyników jest obszerne i dojrzałe. Magister Beata Bugara z łatwością porusza się po zawiłych aspektach immunopatologii skóry. Potrafiła krytycznie podejść do interpretacji otrzymanych własnych wyników badań i umiejętnie odnieść je do doniesień literaturowych. Dyskusję uważam za wyczerpującą i odpowiednio zredagowaną.

Rozprawę wieńczą trzy przemyślane wnioski. Zostały one głównie przedstawione w formie opisowej. Zawarte w nich treści w pełni odzwierciedlają wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań. Za dojrzałe uznaję przedstawienie na końcu rozdziału „Wnioski Końcowe” szeregu zagadnień, które jednoznacznie łączą się z badaniami Doktorantki, a ich rozstrzygnięcie wymaga dalszych badań. Zatem zachęcam Autorkę do kontynuacji tego nurtu badawczego. Jestem przekonany, że zdobyte doświadczenie w pracy badawczej wraz z wartościowym warsztatem, w którym Doktorantka wykonała badania do ocenianej rozprawy doktorskiej, warunkują kolejny sukces badawczy.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate. Magister Beata Bugara wykorzystwała liczne prace anglojęzyczne, które trafnie wyselekcjonowała w odniesieniu do własnego materiału. Świadczy to o uważnym śledzeniu piśmiennictwa z zakresu omawianej tematyki przez Doktorantkę.

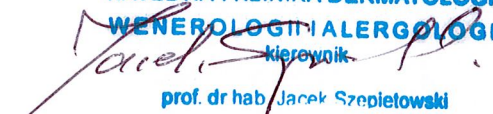
Reasumując, oceniam rozprawę magister Beaty Bugary wysoce pozytywnie. Jest to cenna pozycja głównie pod względem poznawczym, może jednak mieć implikacje praktyczne w przyszłości. Całość pracy dokumentuje, że Doktorantka posiadała odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do prowadzenia prac badawczych.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska magister Beaty Bugary pt. „Rola białka MCPIP1 w odpowiedzi keratynocytów na stres” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie

Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie magister Beaty Bugary do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoki poziom merytoryczny przedstawionego projektu badawczego i fakt, że rozprawa doktorska wnosi nowatorskie dane do współczesnego stanu wiedzy zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy magister Beaty Bugary.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII,  
WENEROLOGII I ALERGOLOGII  
kierownik  
prof. dr hab. Jacek Szepietowski



Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski