

Łódź, dn. 28.01.2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Alicii Wong
„Citrullination of LL-37 as a mechanism that selectively controls immunostimulatory potential of DNA”

Praca doktorska mgr Alicii Wong została wykonana w Zakładzie Mikrobiologii Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pod kierunkiem dr hab. Joanny Kozieł. Celem badań podjętych przez Doktorantkę była analiza zmian właściwości immunomodulacyjnych ludzkiej katelicyny, peptydu LL-37, na skutek deiminacji peptydu oraz wpływu tego procesu na jej powinowactwo do fragmentów DNA i stymulowanie procesu fagocytozy. Obserwacje poczynione przez Doktorantkę są niezwykle ciekawe w kontekście katelicyny, peptydu działającego nie tylko jako związek przeciwbakteryjny, ale również modulujący działanie układu odpornościowego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje łącznie 135 stron maszynopisu i przyjęła formę pracy monograficznej podzielonej klasycznie na 11 rozdziałów: Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wstęp, Cele pracy, Materiały i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Spisy Tabel i Rycin oraz Piśmiennictwo. Rozprawa została przygotowana w języku angielskim, niezwykle starannie pod względem językowym i edytorskim.

We Wstępie do rozprawy Doktorantka skupiła się na dwóch obszarach z pogranicza mikrobiologii i immunologii: budowie i roli ludzkiej katelicyny oraz procesu fagocytozy kwasów nukleinowych gospodarza, uwolnionych na skutek m.in. śmierci komórki. Doktorantka omówiła te zagadnienia w niezwykle przejrzysty sposób, ale jednocześnie gwarantując wysoki poziom merytoryczny. W tym miejscu chciałbym wspomnieć jedynie o drobnym niedopatrzeniu – mianowicie przeoczeniu peptydu KR-12 w opisie funkcji LL-37. Być może jest to związane z mało znaczącą rolą tego fragmentu ludzkiej katelicyny w opisywanych procesach.

Doktorantka sformułowała niezwykle interesujące cele badawcze: postanowiła określić wpływ obróbki potranslacyjnej peptydów i białek – konkretnie deiminacji – na wiązanie

wolnych kwasów nukleinowych przez ludzką katelicydynę oraz aktywację specyficznych receptorów dla tych kompleksów, TLR9 i tzw. zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych, a następnie oznaczyć poziom zmodyfikowanej katelicydyny w tkankach ludzkich.

W kolejnym rozdziale Doktorantka wskazała na niezwykle szeroki wachlarz metod, którymi posłużyła się do realizacji wyznaczonych celów. Doktorantka oparła swoje badania m.in. na kulturach bakteryjnych, hodowlach komórkowych oraz oznaczeniach w materiale ludzkim. Te ostatnie wskazują na translacyjny charakter rozprawy, co nadaje jej wysoką wartość merytoryczną. Jedynym (drobnym) mankamentem jest niezamieszczenie w rozprawie kopii wymaganych zgód komisji (bio)etycznych; niemniej jednak podanie numerów tych zgód w tekście rozprawy wskazuje na przestrzeganie przez Doktorantkę obowiązujących przepisów i norm prowadzenia badań.

W rozdziałach Wyniki i Dyskusja Doktorantka omawia imponujący zestaw rezultatów swoich działań badawczych (dodatkowo świetnie podsumowany Ryciną 54), które pozwoliły na udowodnienie tezy o istotnej roli katelicydyny w odpowiedzi układu odpornościowego na wolne kwasy nukleinowe. Może to mieć znaczenie w przebiegu procesów zapalnych, ale również m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych. Zaobserwowane przez Doktorantkę mechanizmy mogą być kluczowe w diagnostyce, jak również leczeniu ww. chorób. Z dużym zainteresowaniem przyjąłem również wzmiankę o możliwym wpływie zmodyfikowanej katelicydyny na jeszcze inne procesy angażujące układ odpornościowy, w tym wiązanie apolipoproteiny Apo-A1. Obserwacje te mogą wpłynąć na postrzeganie jeszcze szerszego kręgu patologicznych procesów zachodzących w organizmie człowieka.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Alicii Wong spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dn. 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2003 r., Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. (Poz. 1586) i składam Wysokiej Radzie Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Z uwagi na wysoki poziom badań oraz rangę otrzymanych wyników, potwierdzoną publikacjami o zasięgu międzynarodowym w czasopismach recenzowanych o dobrej renomie, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii
Międzywydziałowej Katedry Chemii i Biochemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi


Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna