



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych
Zakład Cytoologii
dr hab. EDYTA BRZÓSKA-WÓJTOWICZ, prof. ucz.



Warszawa, 09.02.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr inż. Pauliny Misiukiewicz-Stępień pod tytułem:
„Wpływ pyłu zawieszonego w powietrzu na nabłonek oddechowy w interakcjach pomiędzy
nabłonkiem, komórkami dendrytycznymi i makrofagami w obturacyjnych chorobach płuc”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani mgr inż. Pauliny Misiukiewicz-Stępień pod tytułem: „Wpływ pyłu zawieszonego w powietrzu na nabłonek oddechowy w interakcjach pomiędzy nabłonkiem, komórkami dendrytycznymi i makrofagami w obturacyjnych chorobach płuc” została wykonana pod opieką pani dr hab. n. med. Magdaleny Paplińskiej-Gorycy, w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artyku 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668).

Problem naukowy rozprawy

Pani mgr inż. Pauliny Misiukiewicz-Stępień prowadziła badania dotyczące procesów zapalnych, integralności i zmian w transkryptomie nabłonka uzyskanego z jamy nosa, w odpowiedzi na ekspozycję na pył PM₁₀. Ponadto Autorka rozprawy koncentrowała się na różnicach pomiędzy komórkami nabłonka osób zdrowych oraz chorych na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Co istotne wymienione choroby zaliczane są do najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. Ponadto uzyskane wyniki mogą przyczynić się do opracowania spersonalizowanych metod terapii zaostrzeń obturacyjnych chorób płuc w odpowiedzi na ekspozycję na zanieczyszczenie powietrza.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska wykazuje wiedzę teoretyczną Kandydatki w swojej dyscyplinie naukowej. Rozprawa została opatrzona dobrym teoretycznym wstępem, który wprowadza w podjętą tematykę badawczą. Pani mgr inż. Paulina Misiukiewicz-Stępień prawidłowo określiła cel swoich badań. Uważam, że poza sformułowaniem celu, dobrym uzupełnieniem byłoby postawienie hipotez badawczych. Niemniej jednak cele badań zostały jasno przedstawione.

Rozwiązanie problemu naukowego i metodyka badawcza

Wyniki pracy stanowią zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w tym dwóch oryginalnych publikacji zbiorowych i jednej pracy przeglądowej. Prace ukazały się w bardzo dobrych czasopiśmie z bazy *Journal Citation Report* (tak zwana „lista filadelfijska”). Na podstawie informacji zawartych w publikacjach i oświadczeń Doktorantki oraz Współautorów mogę stwierdzić, że Kandydatka odgrywała wiodącą rolę w powstaniu publikacji.

Autorka rozprawy doktorskiej dokonała bardzo dobrego i oryginalnego przeglądu literatury dotyczącej wpływu pyłu PM_{10} na fizjologię nabłonka dróg oddechowych. Scharakteryzowała frakcję pyłu PM_{10} , jej pochodzenie i źródła, a także wpływ na biologię, odporność wrodzoną, stres oksydacyjny i procesy zapalne związane z funkcjonowaniem komórek nabłonka oddechowego. Analizowała również dane dotyczące wpływu pyłu PM_{10} na patofizjologię astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Publikacja przeglądowa przedstawia wymienione zagadnienia naukowe w sposób oryginalny i twórczy.

Ponadto Kandydatka podjęła trzy wątki badawcze: porównanie odpowiedzi zapalnej i integralności nabłonka oraz analizę transkryptomyczną odpowiedzi nabłonka nosa osób zdrowych lub chorych na astmę, lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc po ekspozycji na pył PM_{10} . Na szczególne uznanie zasługuje oryginalna i trudna metodyka badawcza. Poza klasycznymi hodowlami komórek nabłonka, Doktorantka stosowała w swoich badaniach zaawansowane modele *in vitro* nabłonka dróg oddechowych. Kandydatka wykorzystwała w analizach wyspecjalizowane, wielowarstwowe, wielokomórkowe hodowle pierwotne wyprowadzone z komórek nabłonkowych, dendrytycznych i makrofagów uzyskanych od pacjentów. Zastosowanie tego typu modeli pozwoliło na jednoczesne uwzględnienie wielu zmiennych w układzie doświadczalnym, takich jak oddziaływanie międzykomórkowe, czy przekazywanie sygnału. Na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej mogę stwierdzić, że Kandydatka posiada umiejętność samodzielnego planowania, prowadzenia i przedstawiania rezultatów swojej pracy naukowej.

Uzyskane wyniki i ich znaczenie

Kandydatka do zbioru publikacji dołączyła bardzo syntetyczne podsumowanie wyników. Doktorantka umiejętnie sformułowała wnioski ze swojej pracy. Moim zdaniem przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Pragnę zaznaczyć również, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki zawarte w dwóch publikacjach oryginalnych i pracy przeglądowej stanowią spójną całość. Co istotne poznanie zróżnicowania mechanizmów patofizjologicznych po ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza w badanych chorobach płuc może potencjalnie przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych terapii. Kandydatka wykazała, że nabłonek oddechowy osób chorych charakteryzuje się mniejszą integralnością. Ponadto w przypadku

nabłonek uzyskanych od osób chorych obserwowano najsilniejszą odpowiedź zapalną w odpowiedzi na ekspozycję pyłem PM_{10} . Poza obserwacjami dotyczącymi różnic w odpowiedzi komórek nabłonka osób zdrowych i chorych, kandydatka wykazała również różnice w odpowiedzi w zależności od stosowanego modelu. Doktoranta opisała także wzmożoną ekspresję białka ślinianek przyusznych, po ekspozycji na pył PM_{10} , w komórkach nabłonka chorych na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, co świadczy o aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto Kandydatka wykazała, że w komórkach nabłonka chorych na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, po ekspozycji na pył PM_{10} dochodzi do nadekspresji szeregu genów związanych z reakcją na toksyczne związki i odpowiedzią antyoksydacyjną.

W tym miejscu pozwolę sobie na zadanie kilku dosyć pytań/rozważań dotyczących uzyskanych rezultatów:

1. W związku z różnicami w hodowlach pierwotnych komórek w zależności od wieku organizmu z którego komórki zostały pobrane, czy wiek pacjentów od których pobierano nabłonki mógł wpływać na obserwacje?
2. Jaki mechanizm mógłby wyjaśniać różnice w integralności nabłonek (wyrażone za pomocą wartości przeznabłonkowego oporu elektrycznego) osób zdrowych i chorych w odpowiedzi na 24h traktowanie pyłem PM_{10} ?
3. Czy leki wziewne stosowane przez pacjentów mogą mieć wpływ na obserwacje dotyczące kondycji i odpowiedzi komórek nabłonkowych jamy nosa? Czy ta zmienna – czyli rodzaj przyjmowanych leków była uwzględniana?
4. Kandydatka wspomina o zachowanym potencjale regeneracyjnym nabłonek pobranych od osób zdrowych w odpowiedzi na ekspozycję pyłem PM_{10} . Czy traktowanie hodowli komórek izolowanych z nabłonek pyłem PM_{10} wpływa na przeżywalność, proliferację komórek macierzystych nabłonka?

Forma pracy

Rozprawa doktorska jest pracą projektową, w jej skład wchodzi trzy wieloautorskie prace oryginalne lub przeglądowe. Praca jest opatrzona bardzo dobrym streszczeniem w języku angielskim i polskim, a także wykazem skrótów. Wszystkie pozostałe części rozprawy to jest: wstęp, założenia i cele pracy, podsumowanie, wnioski i inne zostały dobrze przygotowane oraz są kompletne. Piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane. Jednakże ważnym uzupełnieniem rozprawy byłaby bardziej szczegółowa informacja zawierająca opis indywidualnego wkładu Doktorantki w każdą z publikacji, pozwalająca na wyodrębnienie samodzielnych części prac zbiorowych, w powstanie których zaangażowana była Kandydatka.

Wniosek końcowy

Podsumowując mogę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną mgr. inż. Pauliny Misiukiewicz-Stępień w swojej dyscyplinie naukowej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia przez nią pracy badawczej. W mojej opinii przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki określone w artyku 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668). Wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr. inż. Pauliny Misiukiewicz-Stępień do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom rozprawy i dorobek naukowy Doktorantki wnioskuję o jej wyróżnienie.

UNIwersytet Warszawski
Wydział Biologii
Instytut Biologii Rozwoju
i Nauk Biomedycznych
02-096 Warszawa, ul. Miecznikowa 1
tel.(48 22) 55 42 200; fax (+8 22) 55 41 203

dr hab. Edyta Brzóska-Wójtowicz, prof. ucz.