



UNIWEZYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska

Bydgoszcz 30.06. 2022.

Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej

CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15

e-mail: bzegarska@cm.umk.pl

tel. (52) 585 34 24

Review of the doctoral dissertation entitled ‘The effect of extracellular prolidase on repair processes in experimental models of inflammation and mechanical damage in HaCaT keratinocytes’ by Magdalena Nizioł

There are many factors that cause wound formation, such as: trauma, tissue loss as a result of inflammation, hypoxia, ischemia or venous stasis. Depending on the duration and causes of formation, wounds can be divided into acute and chronic. Wound healing is a complex and multi-stage tissue process, which is significantly affected by the general condition of the body and the processes taking place near the wound. Wounds are difficult to heal in diabetes, immune disorders, ischemia in the case of arterial or venous insufficiency, and may be a source of secondary infection. Effective wound treatment is a huge challenge for many specialists.

Currently available methods of wound healing are insufficient in many cases and so new methods are constantly being sought to speed up the process. Healing involves growth

factor receptors, metalloproteinases (MMPs), inflammatory mediators, and enzymes that work closely with cells to restore functionality to damaged tissue. Peptidase D (PEPD) has been found to be a ligand of epidermal growth factor receptor (EGFR) as activation of EGFR promotes cell proliferation, growth, differentiation and migration. The author of this dissertation has asked whether prolidase could be a factor that stimulates *in vitro* wound healing.

The objective of the author's research was to examine the proliferative capacity of prolidase in models of experimental wound healing under conditions of interleukin (IL)-1 β -induced inflammation and mechanical damage to the HaCaT keratinocytes. Therefore, the research problem undertaken by the PhD student is very important. Its culmination is a doctoral thesis entitled 'The effect of extracellular prolidase on repair processes in experimental models of inflammation and mechanical damage in HaCaT keratinocytes'. The work was carried out at the Department of Drug Analysis and Bioanalysis of the Medical University of Białystok under the supervision of Professor Wojciech Miltyk, PhD, and Professor Antonella Forlino from the Department of Molecular Medicine of the University of Pavia.

Magdalena Nizioł's doctoral dissertation is a series of three publications with a total IF 17,092 and 420 scores from the Ministry of Education and Science. In each of them, the doctoral student is the first author, which proves that she has had a leading contribution to the creation of the works and additionally increases the value of her dissertation. The works describe the original results of the PhD student's research and have been published in renowned European journals. Two works entitled 'Current Understanding of the Emerging Role of Prolidase in Cellular Metabolism' and 'Prolidase Stimulates Proliferation and Migration through Activation of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Human Keratinocytes' have been published in *International Journal of Molecular Sciences* and one

entitled ‘Recombinant Prolidase Activates EGFR-Dependent Cell Growth in an Experimental Model of Inflammation in HaCaT Keratinocytes. Implication for Wound Healing’ in *Frontiers in Molecular Biosciences*.

In the introduction, Magdalena Nizioł describes the importance of prolidase, which, in addition to the enzymatic function, regulates many biological processes. In cellular metabolism, PEPD acts as a ligand of signal transduction pathways dependent on EGFR and epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and modulates the activity of p53 and interferon α/β .

The detailed objectives of the work have been well formulated in four points, followed by the following chapters: Material and methods; Research results; Discussion; and Conclusions. The five conclusions drawn fully correspond to the research objectives.

In my opinion, the results of the PhD student’s research are a significant scientific achievement. Magdalena Nizioł planned the research well, conducted it properly and correctly interpreted the results. To sum up, the doctoral dissertation by Magdalena Nizioł provides an original solution to the research problem, testifies to her scientific and clinical maturity, and shows she can conduct scientific research.

In connection with the above, I have the honour to submit to the Senate of the Medical University of Białystok an application for the acceptance of the assessed thesis as a dissertation for the degree of doctor of health sciences and admission of Magdalena Nizioł to further stages of the doctoral programme.

The doctoral dissertation meets the conditions specified in Article 187 of the Act of 20 July 2018 – Law on Higher Education and Science (Journal of Laws of 2021, item 478).

Owing to the special substantive scientific, cognitive and clinical value of the work, I apply to the Senate of the Medical University in Bialystok with a request to award it.

Special advantages of the doctoral dissertation under review are as follows:

1. The topic of the doctoral dissertation is interesting and extremely important, which is of great scientific and research, practical and primarily clinical importance.
2. The author has shown great reliability and diligence.
3. The author has obtained interesting and very valuable results which complement the problem of wound treatment.
4. I hope that this series of works is the beginning of further research on this extremely interesting topic.

30 June 2022

Date of the review

KIEROWNIK
Katedry Kosmetologii
i Dermatologii Estetycznej
B. Zegar
prof. dr hab. Barbara Zegar

Signature of the reviewer



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska

Bydgoszcz 30.06.2022.

Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej

CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15

e-mail: bzegarska@cm.umk.pl

tel. (52) 585 34 24

Recenzja pracy doktorskiej mgr Magdaleny Nizioł pt. „*The effect of extracellular prolidase on repair processes in experimental models of inflammation and mechanical damage in HaCat keratinocytes.*”

Jest wiele czynników powodujących powstawanie ran takich jak: uraz, ubytek tkanki w wyniku procesu zapalnego, niedotlenienia, niedokrwienia czy zastaju żylnego. W zależności od okresu trwania i przyczyn powstawania rany możemy podzielić na ostre i przewlekłe. Sam proces gojenia ran jest złożonym i wieloetapowym procesem tkankowym, a istotny wpływ na niego ma ogólny stan organizmu oraz procesy zachodzące w pobliżu rany. Rany trudno goją się w cukrzycy, zaburzeniach immunologicznych, niedokrwieniu w przypadku niewydolności tętniczej lub żylnej i mogą stanowić źródło wtórnej infekcji. Skuteczne leczenie ran jest ogromnym wyzwaniem dla wielu specjalistów.

Obecnie dostępne metody leczenia ran są w wielu przypadkach niewystarczające, dlatego cały czas poszukuje się nowych sposobów mających przyspieszyć gojenie ran. Podczas gojenia zaangażowane są receptory czynników wzrostu, metaloproteinazy (MMP), mediatory stanu zapalnego oraz enzymy ściśle współpracujące z komórkami w celu przywrócenia funkcjonalności uszkodzonej tkanki. Stwierdzono, że PEPD jest ligandem

EGFR. Ponieważ aktywacja EGFR sprzyja proliferacji, wzrostowi, różnicowaniu i migracji komórek. Autorka niniejszej rozprawy zadała pytanie, czy prolidaza może być czynnikiem stymulującym gojenie się ran *in vitro*.

Badania Autorki miały na celu zbadanie zdolności proliferacyjnej prolidazy w modelach doświadczalnego gojenia się ran w warunkach zapalenia indukowanego przez interleukinę (IL)-1 β i mechanicznego uszkodzenia keratynocytów linii HaCaT. Zatem problem badawczy podjęty przez Doktorantkę jest bardzo istotny. Jego zwieńczeniem jest praca doktorska pt. „*The effect of extracellular prolidase on repair processes in experimental models of inflammation and mechanical damage in HaCaT keratinocytes.*” Praca została wykonana w Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków Uniwersytetu Medycznego w Białymostku pod kierunkiem prof. dr hab. Wojciecha Miltyka oraz prof. Antonella Forlino z Department of Molecular Medicine University of Pavia.

Rozprawa doktorska mgr Magdaleny Nizioł ma charakter cyklu trzech publikacji o łącznym IF 17,092 oraz 420 punktów MEiN. W każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem, co świadczy o wiodącym wkładzie doktorantki w powstanie prac i dodatkowo podnosi wartość jej rozprawy. Prace opisują oryginalne wyniki badań Doktorantki i ukazały się w renomowanych europejskich czasopismach. Dwie prace: “*Current Understanding of the Emerging Role of Prolidase in Cellular Metabolism*” i “*Prolidase Stimulates Proliferation and Migration through Activation of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Human Keratinocytes*” w International Journal of Molecular Sciences oraz jedna “*Recombinant Prolidase Activates EGFR-Dependent Cell Growth in an Experimental Model of Inflammation in HaCaT Keratinocytes. Implication for Wound Healing*” w Frontiers in Molecular Biosciences.

Mgr Magdalena Nizioł we wstępie wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące znaczenia prolidazy, która oprócz funkcji enzymatycznej reguluje wiele procesów biologicznych. W metabolizmie komórkowym PEPD działa jako ligand szlaków sygnałowych zależnych od receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), moduluje aktywność p53 i interferonu α/β .

Szczegółowe cele pracy zostały dobrze sformułowane w czterech punktach, po których następują takie rozdziały jak: omówienie materiału i metodyki badań, wyniki badań, dyskusja i wnioski. Pięć wyciągniętych wniosków w pełni odpowiada założonym celom pracy.

W mojej opinii wyniki badań Doktorantki są istotnym osiągnięciem naukowym. Magister Magdalena Nizioł dobrze zaplanowała badania naukowe, właściwie je przeprowadziła i poprawnie zinterpretowała wyniki. Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Magdaleny Nizioł stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, świadczy o dojrzałości naukowej i klinicznej oraz umiejętności Doktorantki do prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymostku wniosek o przyjęcie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych i dopuszczenie mgr Magdaleny Nizioł do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U.z 2021 r., poz. 478).

Ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym, a zwłaszcza klinicznym, zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymostku z wnioskiem o jej wyróżnienie.

Za szczególne zalety ocenianej pracy doktorskiej uznaję :

1. Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze, praktyczne, a zwłaszcza kliniczne.
2. Autorka wykazała się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością.
3. Uzyskanie ciekawych i bardzo wartościowych wyników stanowiących uzupełnienie problematyki leczenia ran.
4. Mam nadzieję, że cykl tych prac stanowi początek dalszych badań w tym niezwykle ciekawym temacie.

30.06.2022.
data sporządzenia recenzji

KIEROWNIK
Katedry Kosmetologii
i Dermatologii Estetycznej
B. Zegarska
prof. dr hab. Barbara Zegarska
podpis recenzenta