

Prof. dr hab. med. Marek Jakóbsiak

Warszawa 3. 04. 2020

Zakład Immunologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Jana Nielubowicza 5 (dawna Banacha 1A, budynek F), 02-097 Warszawa

R E C E N Z J A

Pracy doktorskiej mgr Pawła Piątka zatytułowanej: „Interakcja pomiędzy mielino-specyficznymi limfocytami CD49d⁺CD154⁺ a prekursorami oligodendrocytów jako kluczowy proces odpowiedzialny za zakłócenie prawidłowej remielinizacji w stwardnieniu rozsianym”

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex – SM) jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń neurologicznych u młodych ludzi. Mimo około 90 tysięcy publikacji naukowych, patomechanizm tej choroby nie jest wyczerpująco wyjaśniony, a leczenie nie jest w pełni satysfakcjonujące choć zatwierdzono już w terapii SM kilkanaście preparatów. Ciernistą drogę poszukiwania nowych leków w tej chorobie może zilustrować los natalizumabu, który kolejno zatwierdzano do leczenia, wycofywano i ponownie zatwierdzano. Spośród przyczyn SM najistotniejszą rolę wydaje się odgrywać niszczenie osłonek mielinowych, obumieranie aksonów i niemożność odtworzenia osłonek mielinowych przez oligodendrocyty, które to procesy zainicjowane są przez napływające do mózgu autoreaktywne limfocyty. Podkreśla się również możliwą rolę pierwotnych zmian degeneracyjnych rozwijających się w mózgu, analogicznie do procesów zachodzących w chorobie Alzheimera, szczególnie w pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Dlatego też według dwóch różnych koncepcji, chorobę tę zapoczątkowuje pojawienie się poza mózgiem autoreaktywnych limfocytów albo zmiany degeneracyjne zachodzące w mózgu.

Za cel pracy autor postawił sobie wyjaśnienie mechanizmu leżącego u podstaw nawrotów SM i postępującej degeneracji ośrodkowego układu nerwowego. Przyjął hipotezę, że za zmiany w tej chorobie odpowiada zaburzenie dojrzewania prekursorów oligodendrocytów (oligodendrocyte precursor cells – OPCs) uwarunkowane aktywnością

autoreaktywnych limfocytów rozpoznających mielinę. Z podanych we wstępie przyczyn podjęcie się realizacji tego celu przez autora należy przyjąć z uznaniem.

Na przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską składają się trzy prace opublikowane w 2019 roku. W dwóch spośród nich autor jest pierwszym, a w jednej drugim autorem.

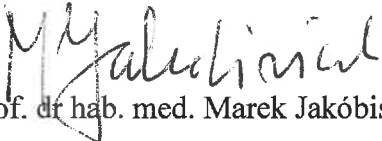
W pierwszej z opublikowanych prac opisano we krwi obwodowej pacjentów z SM w trakcie remisji limfocyty CD49d⁺CD154⁺, które proliferowały w odpowiedzi na antygeny mielinowe i migrowały w kierunku prekursorów oligodendrocytów. Limfocyty te uwalniały cytokiny, w tym chemokiny, interleukiny, interferony, choć należy zaznaczyć, że niektóre spośród nich uwalniane są również przez dojrzewające prekursor oligodendrocytów. Obecność opisanych limfocytów kontaktujących się z tymi prekursorami sugeruje, że zaburzają one dokonywaną przez oligodendrocyty remienilizację.

W kolejnej publikacji skoncentrowano się na wyjaśnieniu mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzony proces dojrzewania prekursorów oligodendrocytów. Stwierdzono, że limfocyty CD49d⁺CD154⁺ odpowiadające na antygeny mielinowe pobudzają różnicowanie tych prekursorów w kierunku komórek aktywujących odpowiedź immunologiczną, które to komórki określa autor jako reaktywne immunologicznie. Zaburzone dojrzewanie prekursorów oligodendrocytów powoduje zmiany w proporcjach charakterystycznych dla nich białek. Wykazano również, że u podłoża tych zaburzeń leży, między innymi, zmieniona ilość miRNA związana ze zmniejszoną ekspresją czynnika ELL3 kontrolującego wydłużanie syntezy miRNA. Towarzyszy mu obniżona ekspresja innych czynników, np. endorybonukleazy Dicer, uczestniczących w obróbce miRNA.

Wiadomo, że kwasy tłuszczowe omega-3 wykazują działanie neuroprotektcyjne i korzystny wpływ na przebieg chorób neurodegeneracyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Na rozwój mózgu korzystnie wpływa z kolei kwas nerwonowy, którego synteza w dojrzewających prekursorach oligodendrocytów w ostrym stanie zapalnym jest zahamowana na korzyść syntezy kwasu arachidonowego. W kolejnej pracy opartej na ludzkim modelu *in vitro* wykazano, że mieszanka olei rybich zawierająca zarówno kwasy tłuszczowe omega-3 jak i kwas nerwonowy poprawiała funkcję ludzkich OPCs. Zwiększała ona syntezę charakterystycznych dla nich związków takich jak zasadowe białko mieliny, mielinowa glikoproteina oligodendrocytów, białko proteolipidowe i sfingomielina. Zmniejszała się również synteza prozapalnych cytokin. We wstępie i w podsumowaniu wyników pracy autor czasami używa określeń żargonowych, takich jak: „plaki” lub ”zwalidowanie wyników”. Te

uwagi z oczywistych względów nie odnoszą się jednak do *meritum* rozprawy, bowiem stanowią ją publikacje w języku angielskim.

Przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską Pawła Piątka oceniam bardzo wysoko. Spełnia one wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Autor zaangażował się głęboko w rozwiązanie postawionych sobie celów badawczych używając do tego nowoczesnych metod z zakresu immunologii i biologii molekularnej. Opublikowane prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, co jest szczególnie ważne, mogą być podstawą do opracowania nowych terapii stwardnienia rozsianego. Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Pawła Piątka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a ze względu na szczególną wartość tej rozprawy zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.


Prof. dr hab. med. Marek Jakóbiński