

Recenzja pracy doktorskiej Pani lek. Karoliny Salwierak – Głośnej
„Wpływ płynu mózgowo-rdzeniowego i środowiska oligodendrocytarnej linii
komórkowej na sekretom mezenchymalnych komórek macierzystych z galarety
Whartona w kontekście patologii stwardnienia rozsianego”
pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Marioli Świderek-Matysiak

Przedmiotem rozprawy doktorskiej Pani lek. Karoliny Salwierak – Głośnej było zbadanie oraz ocena składu sekretom mezenchymalnych komórek macierzystych z galarety Whartona oraz jego modyfikacji pod wpływem środowiska płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pochodzącego od chorych z SM (SM PMR) oraz kontroli (kontrolny PMR), a także pod wpływem interakcji z komórkami oligodendroglu linii komórkowej MO3.13.

Stwardnienie rozsiane (SM), znane również jako stwardnienie rozsiane wielogniskowe, to przewlekła choroba autoimmunologiczna, która wpływa na układ nerwowy. W przypadku SM, układ odpornościowy atakuje osłonki mielinowe, które chronią nerwy, co prowadzi do uszkodzenia nerwów i zaburzeń neurologicznych. To schorzenie dotyczy głównie młodych osób i stanowi najczęstszą neurologiczną przyczynę niesprawności w tej grupie oraz niesie ze sobą poważne problemy o znaczeniu społeczno-ekonomicznym. Leczenie stwardnienia rozsianego ma na celu łagodzenie objawów, spowolnienie postępu choroby oraz poprawę jakości życia pacjenta. Istnieje wiele różnych podejść terapeutycznych, w tym leczenie farmakologiczne, rehabilitacja, terapia objawowa i wsparcie psychologiczne. W ostatnich latach badacze i naukowcy przeprowadzają również badania nad potencjalnym wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu stwardnienia rozsianego. Komórki macierzyste mają zdolność do samoodnawiania się i różnicowania w różne rodzaje komórek w organizmie. Istnieją dwie główne kategorie komórek macierzystych: komórki macierzyste embrionalne, pozyskiwane z zarodka i komórki macierzyste dorosłe, które występują w organizmach dorosłych. Badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu SM są wciąż w fazie eksperymentalnej i nie zostały jeszcze powszechnie zaakceptowane jako standardowe leczenie. Jednak niektóre eksperymenty na zwierzętach i wczesne badania kliniczne sugerują, że komórki macierzyste mogą mieć potencjał do regeneracji uszkodzonych tkanek nerwowych i zmniejszenia stanu zapalnego związanego z SM przez uwalnianie mediatorów odpowiedzi

immunologicznej, co można wykorzystać przy opracowaniu terapii leczniczych. Doktorantka zainteresowała się tym aspektem i uznała, że istotne jest poznanie sekretomu WJ-MSK, tego jak on reaguje w środowisku PMR oraz komórek oligodendrocytów. Nadsącza otrzymane z poszczególnych hodowli zbadano za pomocą testów Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Assays (Bio-Rad Laboratories, USA) dla 27 czynników.

Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartych na komórkach macierzystych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Należy jednak pamiętać, że proces badań klinicznych jest długi, a potencjalne terapie oparte na komórkach macierzystych wymagają jeszcze dalszego badania i oceny przed ewentualnym wprowadzeniem do rutynowego stosowania.

Rozprawa doktorska Pani lek. Karoliny Salwiera – Głównie przedstawiona mi do oceny, ma konstrukcję typową dla rozpraw doktorskich, jest napisana poprawnym językiem, obejmuje streszczenie w języku angielskim i polskim, listę zastosowanych skrótów, wstęp, założenie i cele pracy, materiały, metody doświadczalne, wyniki, dyskusję, wnioski oraz literaturę (liczącą 275 pozycji literaturowych anglojęzycznych, opublikowanych głównie w ostatnich 10 latach). Streszczenie zamieszczone w języku polskim i angielskim umożliwia szybkie zapoznanie się z problematyką i wynikami pracy.

Praca liczy 135 stron, obejmuje 13 rycin i 7 tabel. W rozprawie pojawiają się nieliczne błędy interpunkcyjne i edytorskie. Te problemy edytorskie nie mają wpływu na zrozumienie i przejrzystość formy pracy.

„Wstęp” zawiera wprowadzenie do wszystkich ważnych wątków merytorycznych występujących w pracy. We „Wstępie” Doktorantka w bardzo ciekawy sposób wprowadza czytelnika w problem badawczy, którym zajęła się w dalszej części przygotowanej rozprawy doktorskiej, opisuje w sposób szczegółowy epidemiologię, historię, etiologię, patogenezę, patofizjologię, patomorfologię, przebieg oraz podtypy choroby oraz obecnie stosowane leczenie. Ilustruje to dodatkowo na rycinach oraz tabelach, które są doskonałym elementem uzupełniającym tą część pracy. Doktorantka posiada wszechstronny warsztat eksperymentatora. W prowadzonych badaniach.

„Wyniki” przedstawiono na 24 stronach podzielonych na podrozdziały w formie opisowej, jednocześnie w tej części znajduje się 7 rycin oraz dwie obszerne tabele, pokazujące zbiorczo, uzyskane wyniki badań.

Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wykazały, że:

1) WJ-MSK mają działanie immunosupresyjne w stosunku do PBMC pacjentów z SM, jak również wykazano działanie immunosupresyjne WJ-MSK w hodowli bezpośredniej WJ-

MSC i PBMC, jak i w hodowli transwell, gdzie na PBMC oddziałuje jedynie środowisko wydzielnicze WJ-MSC,

2) Wydzielony przez WJ-MSC sekretom jest bogaty w czynniki odpowiedzi immunologicznej, wykazano obecność wszystkich badanych interleukin, chemokin i czynników wzrostu. W najwyższych stężeniach zostały wydzielone: IL-6, IL-8, IP-10 i MCP - 1,

3) Środowisko PMR ma istotny wpływ na skład sekretomu WJ-MSC,

4) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekretomem uzyskanym z hodowli WJ-MSC w warunkach SM PMR, a sekretomem WJ-MSC w warunkach kontrolnego PMR.

5) We wspólnej hodowli WJ-MSC i oligodendrocytarnej linii MO3.13 stężenia większości wydzielonych cytokin uległy zmniejszeniu w porównaniu do hodowli WJ-MSC.

6) Wykazano istotny wpływ indukcji dojrzewania oligodendrocytów poprzez dodanie PMA do hodowli WJ-MSC+MO3.13, na skład sekretomu.

7) Dodatek PMA nie miał istotnego znaczenia dla składu sekretomu hodowli WJ-MSC, ani dla WJ-MSC kondycjonowanych PMR .

Doktorantka podjęła się rozwiązania bardzo ciekawego problemu badawczego, a przeprowadzone przez nią badania pozwalają nam lepiej zrozumieć mechanizmy działania sekretomu wydzielanego przez komórki macierzyste i ich ewentualny wpływ na odpowiedź immunologiczną.

Uzyskane wyniki w ramach przedstawionej pracy, stanowią znaczący wkład w badania nad poszukiwaniem skutecznej i bezpiecznej terapii z zastosowaniem terapii komórkowej, w oparciu o ich właściwości wydzielnicze w połączeniu z wpływem na układ immunologiczny biorcy z możliwością modulowania wydzielanych mediatorów przez komórki macierzyste.

W rozdziale „Dyskusja” zostały omówione i uzasadnione otrzymane wyniki badań. Autorka interpretując wyniki wykazała się dużą znajomością literatury w omawianej dziedzinie, o czym świadczy duża liczba właściwie dobranych odniesień naukowych (272 pozycji literaturowych). Cytowane piśmiennictwo zawiera aktualne dane dotyczące przedmiotu badań. Doktorantka w jasny sposób przedstawiła uzyskane wyniki, przedyskutowała z dostępną literaturą i wskazała istotny wpływ na rozwój wiedzy w naukach medycznych. Doktorantka odpowiedziała wyczerpująco, w jaki sposób uzyskane wyniki odpowiadają na postawione pytania badawcze w pracy doktorskiej, pokazała w jaki

sposób jej badania przyczyniają się do wypełnienia luki w wiedzy w zakresie sekretomu komórek macierzystych.

Doktorantka przedstawiła w swojej pracy doktorskiej prawidłową analizę i interpretację uzyskanych danych, omówiła jakie są możliwe wyjaśnienia dla uzyskanych wyników na podstawie własnych badań oraz w odniesieniu do literatury naukowej. Dyskusja jest wartościową częścią pracy, ponieważ uwzględnia porównanie uzyskanych wyników z wcześniejszymi badaniami opisanymi w literaturze naukowej i wskazuje możliwości praktycznego zastosowania uzyskanych wyników w leczeniu pacjentów chorych na SM. Pani lek. Karolina Salwierak-Głońska identyfikowała ewentualne ograniczenia w swoich badaniach oraz wskazała obszary badawcze, które mogą być badane w przyszłości, aby dążyć do wdrożenia uzyskanych wyników w zastosowaniu ich w praktyce przy opracowaniu terapii dla pacjentów chorych na SM.

W recenzowanej pracy w rozdziale „Wnioski” Doktorantka w sposób zwięzły w punktach podsumowała uzyskane wyniki. W mojej opinii taki sposób prezentacji ułatwił całościowy odbiór pracy, ze względu na ogromną ilość bardzo cennych wyników.

Moje krytyczne uwagi dotyczą pojedynczych błędów edytorskich, które są bez znaczenia w odbiorze pracy oraz opisu niektórych rycin. Zbyt małe napisy opisujące ryciny np. w części „Wyniki” powodują, że trudno na wydruku zaobserwować opisywane zmiany, a przez to są mało czytelne (jednak w wersji PDF jakość jest znacząco lepsza).

Moje krytyczne uwagi są znikome w porównaniu z wartością merytoryczną tej pracy i bogactwem metod zaprezentowanych przez Doktorantkę, dlatego nie zmieniają ogólnej bardzo dobrej oceny recenzowanej dysertacji.

Praca doktorska Pani lek. Karoliny Salwierak-Głońskiej ma wartość poznawczą i aplikacyjną, jest doskonałą kontynuacją badań z laboratorium dr. hab. n. med. Marioli Świderek-Matysiak, bo daje nam podstawy do zrozumienia mechanizmu działania mezenchymalnych komórek macierzystych jako ewentualnego źródła mediatorów odpowiedzi immunologicznej, które w wyniku poznania składu i możliwości ich stymulowania, mogą stanowić powtarzalny, bezpieczny, efektywny element w terapii SM.

Potwierdzam, że rozprawa doktorska przygotowana przez Panią lek. Karolinę Salwierak – Głońską spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Z uwagi na powyższe, wnioskuję o dopuszczenie Pani lek. Karoliny Salwierak – Głońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego przed Wysoką Radą Naukową Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

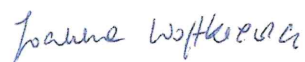
Ponadto, z uwagi na wartość poznawczą oraz aplikacyjną otrzymanych wyników i wyjątkową staranność w opracowaniu i przedstawieniu materiału badawczego, rekomenduję wyróżnienie przedstawionej pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska Pani lek. Karoliny Salwierak – Głośnej charakteryzuje się wysoką wartością poznawczą, co wynika z otrzymanych wyników badań. Praca zawiera istotne informacje i wnioski, które przyczyniają się do rozwinięcia wiedzy w dziedzinie nauk medycznych. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę mają ważne implikacje naukowe i potencjalne zastosowanie praktyczne.

Dodatkowo, pragnę podkreślić, że rozprawa doktorska została przygotowana z wyjątkową starannością. Doktorantka dokładnie opracowała i przedstawiła materiał badawczy, wykazując dogłębną analizę i gruntowną wiedzę w swojej dziedzinie. Praca prezentuje wysoki poziom metodologiczny, a wyniki zostały przedstawione przejrzysto i precyzyjnie.

Z wyrazami szacunku

prof. dr. hab. n. med. Joanna Wojtkiewicz



Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Uzasadnienie wyróżnienia pracy doktorskiej Pani lek. Karoliny Salwierak– Głośnej
*„Wpływ płynu mózgowo-rdzeniowego i środowiska oligodendrocytarnej linii komórkowej na
sekretom mezenchymalnych komórek macierzystych z galarety Whartona w kontekście
patologii stwardnienia rozsianego”*

pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Marioli Świderek-Matysiak

Z uwagi na wartość poznawczą oraz aplikacyjną otrzymanych wyników i wyjątkową staranność w opracowaniu i przedstawieniu materiału badawczego, rekomenduję wyróżnienie przedstawionej pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska Pani lek. Karoliny Salwierak – Głośnej charakteryzuje się wysoką wartością poznawczą, co wynika z otrzymanych wyników badań. Praca zawiera istotne informacje i wnioski, które przyczyniają się do rozwinięcia wiedzy w dziedzinie nauk medycznych. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę mają ważne implikacje naukowe i potencjalne zastosowanie praktyczne w leczeniu przewlekłej choroby neurologicznej mającej poważne konsekwencje i znaczenie społeczno-ekonomiczne dla społeczeństwa.

Dodatkowo, pragnę podkreślić, że rozprawa doktorska została przygotowana z wyjątkową starannością. Doktorantka dokładnie opracowała i przedstawiła materiał badawczy, wykazując dogłębną analizę i gruntowną wiedzę w dziedzinie neurologii. Praca prezentuje wysoki poziom metodologiczny, a wyniki zostały przedstawione przejrzystie i precyzyjnie.

Uzyskane wyniki mogą stać się w przyszłości punktem wyjścia do opracowania protokołów postępowania przy leczeniu wspomagającym SM, jak również mogą być podstawą do aplikowania o finasowanie zewnętrzne ze względu na wysoką wartość poznawczą oraz aplikacyjną.

prof. dr. hab. n. med. Joanna Wojtkiewicz

