

## **Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farm. Małgorzaty Turniak-Kusy**

### **„ Wpływ testosteronu na odpowiedź astrocytów w modelach demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego”**

Mgr farm. Małgorzata Turniak-Kusy w swojej pracy doktorskiej podjęła się ważnego i pracochłonnego zadania analizy wpływu testosteronu na aktywność astrocytarną ocenianą zarówno w warunkach *in vitro* a także w oparciu o badania na zwierzętach w modelu doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (EAE). Wybór tematu jest bardzo istotny zważywszy dane dotyczące różnic płciowych związanych z rozwojem chorób demielinizacyjnych takich jak stwardnienie rozsiane a także obserwacje wskazujące na wpływ orchidektomii na odpowiedzi immunologiczne w przebiegu EAE.

Pytania na jakie doktorantka szukała odpowiedzi zostały jasno sformułowane w celach pracy. Obejmowały one określenie wpływu testosteronu na wydzielanie wybranych cytokin i chemokin: TNF- $\alpha$ , CXCL1, IL-6 oraz IL-8 przez astrocyty *in vitro* , określenie udziału receptora androgenowego w działaniu testosteronu na astrocyty *in vitro*, analizę wpływu endogennego testosteronu na przebieg kliniczny EAE u myszy, analizę wpływu egzogenego testosteronu podawanego po wystąpieniu pierwszych objawów na przebieg kliniczny EAE oraz określenie wpływu testosteronu na astrogliozę oraz ubytek mieliny w przebiegu EAE.

Metodologia pracy oraz analiza statystyczna uzyskanych wyników nie budzą wątpliwości. Wyniki zostały przedstawione zarówno opisowo, a także w postaci przejrzystych 17 rycin i 6 tabel . Szata graficzna pracy jest wykonana niezwykle elegancko.

Badania przeprowadzone przez mgr farm. Małgorzatę Turniak-Kusy wykazały że

testosteron pobudza wydzielanie interleukiny 6 przez astrocyty oraz zmniejsza wydzielanie chemokiny CXCL1 przez astrocyty w warunkach in vitro. Obserwacje te są interesujące w kontekście wpływu testosteronu na aktywność immunologiczną związaną z rolą cytokin i chemokin w komunikacji międzykomórkowej. W swej pracy doktorantka dokonała także ciekawej obserwacji podobieństwa działania testosteronu i antagonisty receptora androgenowego-flutamidu na uwalnianie interleukiny 6 oraz chemokiny CXCL1 przez astrocyty, co przemawia za bezpośrednim udziałem tego receptora w badanych zjawiskach i świadczy o możliwości oddziaływania także agonistycznego flutamidu w stosunku do receptora androgenowego. Bardzo interesujące są wyniki eksperymentów analizujących wpływ endogennego testosteronu w modelu eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Zaobserwowano wpływ endogennego testosteronu w postaci opóźnienia pojawiania się pierwszych objawów EAE, łagodzenia jego przebiegu a także zmniejszenia utraty mieliny i zmniejszenia astrogliozy. Podobny efekt stwierdzono po ekspozycji zwierząt na egzogeny testosteron zastosowany w formie terapii po wystąpieniu pierwszych objawów EAE. Tu także zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów oraz korzystny wpływ na proces utraty mieliny i astrogliozę.

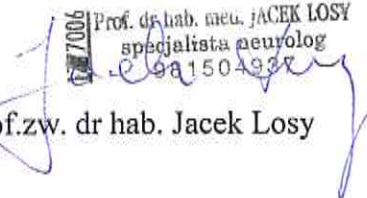
W dyskusji doktorantka wnikliwie ustosunkowała się do uzyskanych wyników badań oraz dokonała ich porównania z przeprowadzonymi podobnymi badaniami krajowymi i zagranicznymi. Bibliografia obejmuje 310 pozycji, głównie anglojęzycznych.

Moja ocena pracy jest zdecydowanie pozytywna. Zwraca uwagę dobra znajomość tematyki poruszanych zagadnień, dobrze zaplanowany plan badań, dobór właściwych metod statystycznych, wyróżniająca się przejrzystość i elegancja przedstawionych wyników.

Wnioski są interesujące choć ich sformułowanie powinno być w mniejszej liczbie dostosowanej do odpowiedzi na zagadnienia sformułowane w celach pracy.

W podsumowaniu mogę stwierdzić, iż rozprawa doktorska mgr farm. Małgorzaty Turniak

-Kusy pt.: „ Wpływ testosteronu na odpowiedź astrocytów w modelach demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego „ stanowi oryginalne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego a także wykazuje jej stosowną ogólną wiedzę teoretyczną. Wnioskuje także o wyróżnienie pracy.

  
Prof. dr hab. med. JACEK LOSY  
specjalista neurolog  
981504937  
Prof. zw. dr hab. Jacek Losy