

07R-1-00242-03-08

SPSK im. Prof. W. Orłowskiego CMKP

Księga Rejestrowa 00000018622

ODDZIAŁ KLINICZNY NEUROLOGII I EPILEPTOLOGII

00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231

tel. 22 58 41 127; 22 58 41 306; 22 629 43 49

00000018622-01(Cz. V Kodu)-008(Cz. VII Kodu)-4220(Cz. VIII Kodu)

Regon: 142015511

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jolanty Kwiatek-Majkusiak

pt.: „Rola białek regulujących metabolizm żelaza oraz związanych z procesami przewlekłego zapalenia w patogenezie choroby Parkinsona i choroby Alzheimerera” na prośbę Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zaburzenia immunologiczno-zapalne w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego są badane od dziesięcioleci. Zagadnienie to jest szczególnie mi bliskie, gdyż moje rozprawy: doktorska i habilitacyjna poświęcone były temu problemowi. Patogeneza schorzeń neurodegeneracyjnych jest skomplikowana, dotychczas nie wyjaśniona, nie wiadomo co jest przyczyną aktywacji tych procesów.

Dane z piśmiennictwa sugerują udział żelaza w procesach stresu oksydacyjnego i przewlekłego zapalenia, jednakże badania te wymagają uzupełnienia.

Kandydatka analizuje w pracy patogenezę dwóch schorzeń neurodegeneracyjnych – chorobę Parkinsona i chorobę Alzheimerera. Badanie należy uznać za uzasadnione.

#### **Ocena formalna rozprawy**

Praca została wykonana w renomowanej Klinice Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pana dr hab. med. Dariusza Kozirowskiego - Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Friedman.

Rozprawa doktorska stanowi samodzielną i wyodrębnioną część pracy zbiorowej.

Oparta jest o trzy publikacje (3 prace oryginalne IF - 1,708, 2,173 i 1,541) łącznie 5,422

**1. Relationships between typical histopathological hallmarks and the ferritin in the hippocampus from patients with Alzheimer's disease.** Acta Neurobiol Exp. 2015

**2. Higher serum levels of pro-hepcidin in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation.** Neurosci Lett. 2018

**3. Serum levels of hepcidin and interleukin 6 in Parkinson's disease.** Acta Neurobiol Exp 2020

W dokumentacji zawarte jest oświadczenie lek. Jolanty Kwiatek-Majkusiak o jej indywidualnym wkładzie w pierwszej publikacji (dla 2 i 3 brak w przesłanej dokumentacji), natomiast są przedstawione oświadczenia współautorów dla trzech prac co do zgody na wykorzystanie prac jako część rozprawy doktorskiej Kandydatki.

Lek. Jolanty Kwiatek-Majkusiak jest pierwszym i korespondencyjnym Autorem wszystkich trzech artykułów będących podstawą cyklu pracy doktorskiej).

Rozprawa doktorska liczy 61 stron, zawiera: streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, założenie i cel, omówienie cyklu, podsumowanie i wnioski, bibliografie, kopie 3 publikacji będące podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej.

Dobór piśmiennictwa (40) jest trafny.

### **Ocena merytoryczna rozprawy**

Wprowadzenie Kandydatka napisała przejrzysto, przedstawiając zasadnicze podstawy teoretyczne badania w oparciu o współczesne piśmiennictwo.

Założenia i cel pracy są określone jest jasno i precyzyjnie str 14.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie na przeprowadzenie badania – tytuł badania to „ Rola białek regulujących metabolizm żelaza w patogenezie choroby Parkinsona – porównanie stężenia pro-hepcydyny oraz mitoferyny-2 w surowicy pacjentów z choroba Parkinsona i grupie kontrolnej pacjentów bez chorób neurodegeneracyjnych”.

Na str 15-17 zawarte jest omówienie cyklu prac.

### Metody użyte w badaniach nie budzą wątpliwości

W pierwszej pracy – badania zależności pomiędzy strukturą ferrytyny a stopniem nasilenia procesów neurodegeneracji w tkance hipokampów 10 pacjentów z chorobą Alzheimera i grupie kontrolnej 20 osób użyto ocenę barwionych hematoksyliną i eozyną próbek w mikroskopie fluorescencyjnym. Do oznaczenia stężeń podjednostek H i L ferrytyny wykorzystano metodę ELISA, używając specyficznych przeciwciał monoklinalnych.

W pracach analizujących stężenie w surowicy pro-hepcydyny, hepcydyny oraz interleukiny 6 w grupach 52 pacjentów z chorobą Parkinsona i grupie kontrolnej 31 pacjentów bez chorób neurodegeneracyjnych wykorzystano metodę ELISA i specyficzne przeciwciała monoklonalne dla pro-hepcydyny, hepcydyny oraz interleukiny 6.

Do przeprowadzenia analizy statystycznej użyto odpowiednich testów opisanych w publikacjach.

### Wyniki

Wykazano dodatnią korelację stężenia łańcuchów L ferrytyny z obecnością większej liczby blaszek  $\beta$ -amyloidu oraz z utratą neuronów w tkance hipokampów pacjentów z choroby Alzheimera. Stężenia podjednostek L jak i H ferrytyny w tkankach hipokampów pacjentów z chorobą Alzheimera były wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

W grupie pacjentów z chorobą Parkinsona stężenia pro-hepcydyny oraz hepcydyny w surowicy były wyższe niż w grupie kontrolnej. Wykazano także, że poziom pro-hepcydyny, jak i hepcydyny, były wyższe w surowicy osób z chorobą Parkinsona leczonych DBS, w porównaniu do grupy kontrolnej, ale także do grupy pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych wyłącznie farmakologicznie. Wykazano także wyższe stężenia interleukiny 6 w grupie wszystkich pacjentów z chorobą Parkinsona porównaniu

do grupy kontrolnej. W obu podgrupach pacjentów z chorobą Parkinsona wykazano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem hepcydyny i IL-6 w surowicy

Wnioski Kandydatka przedstawiła jasno i omówiła sprawnie

Wykazano zależności pomiędzy zmianą struktury ferrytyny, a nasileniem typowych dla patologii alzheimerowskiej zmian histopatologicznych w tkankach hipokampów pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyższe stężenia hepcydyny w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona sugeruje jej udział w nasileniu procesów stresu oksydacyjnego.

Korelacja pomiędzy stężeniem hepcydyny i interleukiny 6 potwierdza zależność procesów stresu oksydacyjnego z obecnością przewlekłego zapalenia i wskazuje na współistnienie relacji pomiędzy mechanizmami neurodegeneracji.

Wyższe stężenia hepcydyny w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych głęboką stymulacją mózgu sugerują jej potencjalny wpływ na neuroprotekcję.

Prace dotyczące hepcydyny w chorobie Parkinsona są pionierskie, publikacje dotyczące tego zagadnienia pochodzą z roku 2020. Następnym etapem badawczym interesującym to ocena w płynie mózgowo-rdzeniowym (co nie jest łatwe – trudności w uzyskaniu materiału oraz techniczne badania płynu mózgowo-rdzeniowego), ale niezbędnym do oceny jej roli i żelaza w patogenezie procesu zapalnego w mózgu (Jiménez-Jiménez i wsp. 2020). Zainteresowanie hepcydyną wzrasta, zwłaszcza w aspekcie jej potencjalnej roli terapeutycznej (Qian i Ke 2020).

## **Podsumowanie**

Rozprawa doktorska lek. Jolanty Kwiatek-Majkusiak przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Publikacje oryginalne mają nowatorski charakter.

Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa spełnia warunki Rozporządzenia MNiSW z dnia 19.01.2018 *w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora* (Dz.U. 2018 poz. 261)

Wobec powyższego wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Jolanty Kwiatek-Majkusiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

20.11.2020  
KIERCOWNIK  
Kliniki Neurologii i Epileptologii  
prof. dr hab. med. Urszula Fiszer