

Recenzja

Pracy doktorskiej lek. **Justyny Komorowskiej** pt.:

„Wpływ stężenia glukozy na właściwości przeciwzapalne resweratrolu w obrębie komórek śródbłonkowych i astrocytów – badania *in vitro* na modelu bariery krew-mózg”.

pod promotorstwem prof. dr hab. n. med. Dariusza Szukiewicza i dr n. med. Mateusza Wątroby z Zakładu Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Metabolizm glukozy w mózgu jest zagadnieniem, które w dalszym ciągu stanowi wyzwanie badawcze i ma szereg potencjalnych implikacji w zakresie leczenia chorób układu nerwowego. Zaburzenie transportu i metabolizmu glukozy w mózgu może być czynnikiem rozwoju licznych patologii. Wyniki badań ostatnich lat wykazują istotny związek pomiędzy zaburzeniami mózgowego metabolizmu glukozy a rozwojem chorób neurodegeneracyjnych. Glukoza jest monosacharydem stanowiącym główne źródło energii komórek mózgu. Mózg jest organem najbardziej wrażliwym na zmiany stężenia glukozy we krwi. Zaburzenia w transporcie glukozy doprowadzają do powstania zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Choroby neurodegeneracyjne w literaturze definiowane są jako postępujące i nieodwracalne zwyrodnienia tkanki nerwowej, której komórki obumierają w wyniku procesów degeneracyjnych. Dlatego też podjęcie tej tematyki w recenzowanej rozprawie uważam za niezwykle ważne i celowe. Autorka niniejszej dysertacji doktorskiej podejmuje taką właśnie próbę realizując swój ambitny projekt. Praca doktorska została zrealizowana na podstawie zbioru 3 publikacji wydanych po wszczęciu przewodu doktorskiego o łącznym współczynniku wpływu Impact Factor: 11.987 (Punkty MNiSW: 380).

Autorka w sposób bardzo logiczny i przemyślany formułuje szczegółowe cele niniejszej dysertacji:

- ustalenie czy różne stężenia glukozy, odpowiadające stanom hipo-, normo- i hiperglikemii, w przestrzeni odpowiadającej naczyniom mikrokrążenia mózgowego (MC) oraz czy
 - oddziałują na profil cytokin prozapalnych w przestrzeni mózgowej (BC)
 - wpływają na przepuszczalność BKM dla resweratrolu i jego działanie przeciwzapalne, przejawiające się spadkiem stężeń cytokin prozapalnych w BC.

Do realizacji wyżej wymienionych celów autorka zaprojektowała protokół badania, w którym kolejno weryfikuje swoje hipotezy naukowe.

Z uznaniem odnoszę się do dokładnego i logicznego schematu przeprowadzonej analizy z zastosowaniem adekwatnych metod badawczych. Przyjęte metody badawcze zgodne są z międzynarodowymi standardami tego typu badań naukowych. Autorka przeprowadziła szczegółową i prawidłową metodykę statystyczną analizując uzyskiwane wyniki.

Opis wyników w publikacjach jest bardzo staranny i klarowny stanowiąc logiczną konsekwencję podjętych metod badawczych.

W podobnym układzie, doktorantka przeprowadziła dyskusję uzyskanych wyników odnosząc się do dostępnej literatury w piśmiennictwie.

Autorka sformułował wnioski bezpośrednio podsumowujące uzyskane wyniki:

- Profil cytokin prozapalnych w OUN zależy od poziomu glukozy w przestrzeni odpowiadającej naczyniom mikrokrążenia mózgowego (MC). W porównaniu z normoglikemią, zarówno hipo- jak i hiperglikemię cechuje podwyższenie stężeń badanych cytokin w BC.
- W warunkach *in vitro* z użyciem modelu BKM, normoglikemii towarzyszy największy wzrost przepuszczalności BKM dla RSV, co sprzyja jego penetracji do przestrzeni mózgowej (BC). Konieczne są dalsze badania, niezbędne do zrozumienia konkretnych efektów wpływu stężenia glukozy na penetrację RSV do OUN. Czynniki takie jak odpowiednia dawka RSV, forma i czas podania, zmienności indywidualne, będą miały z pewnością znaczenie w warunkach klinicznych.
- RSV wykazuje działanie przeciwzapalne, które przejawia się obniżeniem poziomu cytokin w obrębie BC we wszystkich badanych grupach, przy czym do najwyższego spadku stężenia cytokin

dochodzi w warunkach normoglikemii. Dlatego można przyjąć, że środowisko normoglikemii jest optymalne dla działań polifenoli przeciwzapalnych, takich jak RSV.

– Zastosowanie terapeutyczne RSV może być potencjalnie korzystne u pacjentów z chorobami związanymi z neurozapaleniem oraz cukrzycą, gdyż ogranicza nasilenie odpowiedzi zapalnej w obrębie OUN. Należy rozpocząć/kontynuować dalsze intensywne badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, a następnie kliniczne, aby zweryfikować tę tezę z badania na modelu pozaustrojowym BKM.

– Ponieważ w przypadku większości badanych cytokin, prawidłowe stężenie glukozy w MC koreluje z wyższą skutecznością i dłuższym okresem działania RSV, wszelkie próby terapeutyczne z użyciem RSV u pacjentów z cukrzycą i chorobami OUN przebiegającymi z neurozapaleniem (np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, SM, chorzy po udarze mózgu) powinny być przeprowadzane po przywróceniu lub równolegle do przywracania normoglikemii.

W tym miejscu z obowiązku recenzenta pragnę wyrazić uwagi dotyczące niniejszej pracy.

Istotne by było szersze przedyskutowanie potencjalnego zastosowania klinicznego RSV w różnych wskazaniach. Jak wiadomo pomimo dość długiej historii badań klinicznych od ponad 20 lat z wykonaniem około 200 badań w 24 wskazaniach nie udało się sformułować jednoznacznych rekomendacji co do stosowania tej substancji w klinice.

Ciekaw jestem opinii doktorantki, które efekty wydają się najbardziej obiecujące i w jakich wskazaniach mogłyby być kontynuowane badania kliniczne oraz jakie czynniki miały wpływ na niepowodzenia w dotychczasowych badaniach klinicznych nad ustaleniem miejsca substancji w terapii.

Biorąc pod uwagę całość materiału, wyżej wymienione uwagi wynikają z ciekawości naukowej Recenzenta wzbudzonej lekturą tej dysertacji i w niczym nie umniejszają nowatorskiego i odkrywczego charakteru niniejszej rozprawy doktorskiej. W mojej ocenie rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)".

Dlatego też, mam zaszczyt wnieść do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. **Justyny Komorowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz zgłaszam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy. Uzasadniam to faktem wysokich walorów naukowych rozprawy oraz poprawnością metodyczną przeprowadzonej analizy.

