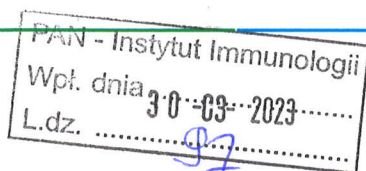


Olsztyn, 24.03.2023 r.

Prof. dr hab. n. med.
Marcin Mycko
Kierownik
Kliniki Neurologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego



**Recenzja rozprawy doktorskiej
magister inżynier Edyty Szurek
pod tytułem
„Rola czynnika transkrypcyjnego Aire w różnicowaniu autoreaktywnych
i regulatorowych limfocytów T CD4+”**

Jako recenzent rozprawy doktorskiej magister inżynier Edyty Szurek, z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, wykonanej pod kierunkiem Profesora dr. hab. Leszka Ignatowicza, w Institute for Biomedical Sciences Georgia State University, USA, pragnę podkreślić śmiałość i wagę tematu podjętego przez Doktorantkę. Zagadnienie poszukiwania mechanizmów rozwoju chorób autoimmunologicznych jest jednym z najważniejszych współcześnie tematów badań biomedycznych. Globalny wzrost liczby osób cierpiących z powodu chorób z autoagresji pozostaje niewyjaśniony, a rozmiary tego fenomenu zasługują na miano epidemii. Co prawda znaczący postęp w ciągu ostatnich dekad w rozumieniu mechanizmów interakcji pomiędzy poszczególnymi populacjami układu odpornościowego pozwolił na stworzenie i przetestowanie licznych metod ingerencji leczniczej umożliwiających lepszą kontrolę procesów autoimmunologicznych. Niestety, najskuteczniejsze z tych terapii polegają na szerokiej i mało selektywnej manipulacji układem odpornościowym, co wiąże się ze znaczącym narażeniem na niekontrolowany rozwój infekcji lub zwiększeniem ryzyka wystąpienia procesu nowotworowego. Dlatego badania nad szczegółowymi mechanizmami przebiegu schorzeń z autoagresji dają nadzieję na stworzenie lepszych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii chorób autoimmunologicznych

Rozprawa obejmuje łącznie 133 strony tekstu i podzielona została na 6 głównych rozdziałów: Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiały i Metody, Wyniki, Dyskusja, Literatura. Uzupełnieniem tych części są: Streszczenie w wersji polskiej i angielskiej oraz Wykaz skrótów. Rozprawa zawiera szereg tabel - jedną dla zilustrowania Wstępu, oraz 23 tabele w obrębie Materiałów i Metod. Tekst obejmuje jeszcze większą liczbę rysunków/rycin: 2 w obrębie Materiałów i Metod i aż 34 w Wynikach. Tabele i ryciny zostały przedstawione bezpośrednio przy odpowiadającym im tekście Rozprawy. Przyjęcie takiego sposobu organizacji pomaga w interpretacji przedstawionych wyników. Piśmiennictwo obejmuje 114 pozycji, wymienione

prace mają zarówno charakter oryginalny, jak i wskazane zostały pozycje poglądowe. Odniesienia te ułożone zostały według kolejności pojawiania się w tekście. Cytowane publikacje są właściwie dobrane, co było niełatwe, bo literatura dotycząca patogenezy chorób autoimmunologicznych, oraz roli i funkcji limfocytów T CD4+ jest bardzo rozległa. Wszystkie pozycje to piśmiennictwo anglojęzyczne.

Już Wstęp rozprawy jest świetny i stanowi obszerne i bardzo rzetelne streszczenie obszernego zakresu wiedzy dotyczącego układu odpornościowego, począwszy od opisu typów odpowiedzi immunologicznej, aż po charakterystykę mechanizmów tolerancji limfocytów T i roli, jaką w tym procesie odgrywa Aire. W ten sposób, oraz dzięki temu iż Wstęp ma przejrzysty i logiczny układ, stanowi on wyśmienite wprowadzenie do dalszych części rozprawy i pozwala właściwie zrozumieć problem przedstawiany w tej Dysertacji.

Założenia i cele pracy są ambitne i adekwatne do aktualnego stanu wiedzy i dotychczasowych publikacji opisujących fenotyp myszy pozbawionych genetycznie Aire. Kolejna część to Materiały i Metody. Opis tego rozdziału jest wzorcowy. Szczegółowe objaśnienia imponującego zestawu technik immunologicznych, molekularnych i biostatycznych dowodzą pełnej znajomości wszystkich tych zagadnień przez Doktorantkę.

Kolejna część, Wyniki, obejmuje opis rezultatów przeprowadzonych analiz. Nie ma najmniejszych wątpliwości, iż rezultaty podjętych badań zaowocowały przełomowymi, unikalnymi danymi i mają charakter prawdziwego odkrycia naukowego.

W rozdziale Dyskusja Autorka przeprowadziła analizę uzyskanych wyników. Świetnie argumentuje wykazując rolę i znaczenie rezultatów swoich badań w kontekście znanej już roli Aire w regulacji procesów tolerancji. Doktorantka wyśmienicie dyskutuje także nowe implikacje znaczenia ekspresji Aire dla kształtowania regulatorowych i nieregulatorowych populacji limfocytów T CD4+. Co więcej, wskazuje także na dalsze kierunki badań i na kolejne eksperymenty, dzięki którym jeszcze lepiej odpowiedzieć będzie można na to, jak zachodzą procesy centralnej i obwodowej tolerancji immunologicznej. Podsumowanie Dyskusji odpowiada tradycyjnemu rozdziałowi poświęconemu wnioskowi i jest rzetelnym odzwierciedleniem uzyskanych wyników w kontekście założeń pracy.

Konkludując, mam ogromną przyjemność stwierdzić, iż przedstawiona mi Rozprawa nosi wszystkie cechy wyśmienitej pracy, typowej dla publikacji powstałych w zespole Profesora Leszka Ignatowicza. Jest więc to kolejne odkrycie w dorobku najwybitniejszej szkoły polskiej immunologii. Wyniki tej pracy będą bardzo ważne dla właściwego pojmowania mechanizmów tolerancji oraz przyniosą lepsze zrozumienie ogólnych zasad regulacji nabytej odpowiedzi immunologicznej.

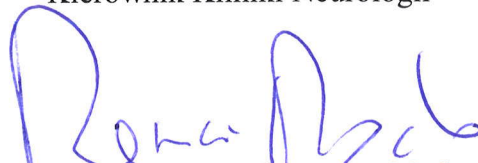
Jak każda wybitna praca, także i ta Rozprawa odpowiadając na jedne pytania, stymuluje zadawanie kolejnych. Moje pytania, to:

1. Jaka może być rola ekspresji Aire poza grasicą? Czy obecność tego białka w narządach „nieimmunologicznych” mogłaby wpływać na kształtowanie tolerancji limfocytów T CD4+ wobec antygenów z tych organów?
2. Częścią fenotypu szczepu myszy pozbawionych genetycznie Aire wykorzystanego w badaniach Doktorantki jest pojawianie się autoprzeciwciał przeciwko GAD. Czy badana była ewentualna obecność rozpoznających GAD autoreaktywnych, limfocytów T CD4+ w trzustkach myszy Aire^{KO}TCR^{mini}?

Na zakończenie mojej recenzji, mam przyjemność stwierdzić, iż rozprawa magister inżynier Edyty Szurek spełnia, w sposób wyczerpujący, wszystkie wymagania stawiane pracom na stopień doktorski i stawiam wniosek o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Gratuję wspaniałej Rozprawy, będącej wzorem dla tego typu prac oraz życzę Doktorantce, aby Jej dalsza kariera naukowa rozwijała się dalej na najwyższym światowym poziomie i zaowocowała znaczącymi oryginalnymi publikacjami naukowymi.

Z poważaniem

Kierownik Kliniki Neurologii



prof. dr hab. n. med. Marcin Mycko