

Prof. dr hab. med. Marek Jakóbiśiak
Zakład Immunologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, budynek F, 02-097 Warszawa

Warszawa 11. 02. 2019

R E C E N Z J A

Pracy doktorskiej mgr Marka Bogacza zatytułowanej: „Opóźnione odrzucanie allogenicznego przeszczepów wysepek trzustkowych u myszy NOD z cukrzycą indukowaną streptozotocyną”

Zapadalność na cukrzycę typu I podobnie jak zapadalność na wiele innych chorób autoimmunizacyjnych stale wzrasta. Jedną z przyczyn tego wzrostu próbuje wyjaśnić tak zwana „hipoteza higieny”, którą najpierw tłumaczono wzrost zapadalności na choroby alergiczne, a obecnie również próbuje się nią wyjaśnić częstsze występowanie chorób z autoimmunizacji. Hipoteza ta zakłada, że w obydwu przypadkach przyczyną jest coraz bardziej „sterylny” warunki, w jakich przebywają dzieci, szczególnie w pierwszych dwóch latach swego życia. Wszelkie badania mające na celu ulepszenie lub znalezienie nowych metod leczenia chorób autoimmunizacyjnych należy przyjąć z uznaniem.

We wstępie autor szczegółowo omawia, w oparciu o obszerną literaturę, mechanizmy nabywania przez układ odpornościowy tolerancji na własne (autologiczne) antygeny i to zarówno mechanizmy rozwijającej się w grasicy tolerancji centralnej jak i powstającej w obwodowych narządach limfatycznych tak zwanej tolerancji obwodowej. Omawia również patomechanizm cukrzycy typu I, próby leczenia tej choroby z zastosowaniem przeszczepu wysepek trzustkowych i modele zwierzęce badania tej choroby. W pierwszym zdaniu zaczynającym się na str. 33 autor zaznacza, że częstotliwość występowania limfocytów T rozpoznających bezpośrednio obce cząsteczki MHC jest kilka rzędów wielkości wyższa niż tych, które rozpoznają obce antygeny. Może bardziej precyzyjnie należałoby zaznaczyć, że w tym drugim przypadku chodzi o obce antygeny nie będące cząsteczkami MHC.

Badania przeprowadzono głównie na modelu myszy NOD wychodząc ze słusznego założenia, że myszy te jako genetycznie skłonne do rozwoju cukrzycy typu I są bliższe sytuacji u ludzi, u których podatność na tę chorobę jest w również w znacznym stopniu uwarunkowana genetycznie. Należy z uznaniem podkreślić bogaty wachlarz nowoczesnych metod badawczych użyty w przedstawionej do recenzji pracy. Przy okazji opisu izolacji wysepek trzustkowych warto wspomnieć, że po raz pierwszy metodę tę opisał, pracownik

Akademii Medycznej w Warszawie, profesor Stanisław Moskalewski w pracy opublikowanej w "General and Comparative Endocrinology" w roku 1965.

Głównym celem pracy było:

1. Określenie wpływu hiperglikemii wywołanej podaniem streptozotocyny (STZ) na odrzucanie alogenicznych przeszczepów wysepek trzustkowych u myszy NOD,
2. Określenie, jak wywołana przez STZ hiperglikemia wpływa na limfocyty u podatnych do rozwoju cukrzycy typu I myszy NOD w porównaniu ze zdrowymi myszami C57BL/6,
3. Określenie zmian repertuaru i swoistości receptorów limfocytów T rozpoznających antygen (TCR) różnych subpopulacji limfocytów T w następstwie rozwoju hiperglikemii wywołanej podaniem STZ,
4. Porównanie wpływu STZ z wpływem wywołanej przez nią hiperglikemii na obserwowane zmiany w układzie odpornościowym,
5. Rozpoznanie mechanizmu odpowiedzialnego za indukcję tolerancji po wywołaniu hiperglikemii rozwijającej się w następstwie podania STZ.

Autor wykazał w swych badaniach, że indukowana przez podanie STZ hiperglikemia wywoływała opóźnienie odrzucania alogenicznego przeszczepu wysepek trzustkowych zarówno u podatnych na rozwój cukrzycy typu I myszy NOD, jak i u zdrowych myszy C57BL/6, jeżeli wysepki były przeszczepiane w 2 dni lecz nie w 9 dni po indukcji hiperglikemii. U obydwu szczepów myszy hiperglikemia wywoływała limfopenię, która szczególnie dotyczyła grasicy. W węzłach limfatycznych, śledzionie i krwi wzrastał odsetek regulatorowych limfocytów T. Wskaźnik proliferacji limfocytów T regulatorowych u myszy NOD był wyższy w porównaniu z tym wskaźnikiem limfocytów T efektorowych. Wśród limfocytów T efektorowych wzrastał odsetek komórek wykazujących oznaki apoptozy. Swoistość receptorów TCR alospecyficznych klonów regulatorowych limfocytów T oraz profil wydzielanych przez nie cytokin były identyczne u myszy normo- i hipoglikemicznych. W dalszych badaniach udowodniono, że za opóźnione odrzucanie przeszczepów odpowiedzialna była hiperglikemia, a nie bezpośrednio indukująca ją streptozotocyna. Na str. 93 w komentarzu do ryciny 36 przedstawiającej markery apoptozy, autor powołuje się na rycinę 36D, której brak na tej rycinie. Chodziło mu zapewne o rycinę 36C.

Mimo, że upośledzenie odpowiedzi immunologicznej w następstwie indukowanej hiperglikemii obserwowano już poprzednio, prace te śledziły głównie, choć nie wyłącznie, odpowiedź nieswoistą. Autor natomiast skoncentrował się na badaniu odpowiedzi swoistej (adaptywnej), która odgrywa ważniejszą rolę w indukowaniu odrzucania przeszczepów

alogenicznych. Dodatkową wartością ocenianej pracy jest zagłębienie się w mechanizmy, które mogą być odpowiedzialne za obserwowane osłabienie reaktywności immunologicznej wywołane hiperglikemią. Autor wykazał, że za to osłabienie odpowiada, według wszelkiego prawdopodobieństwa, spadek liczby efektorowych limfocytów T z towarzyszącą mu ekspansją regulatorowych limfocytów T. Tym bardziej, że osłabienie odpowiedzi transplantacyjnej przez regulatorowe limfocyty T jest udowodnione i próbuje się już stosować je do indukcji tolerancji transplantacyjnej. Warto przy tej okazji przypomnieć, że jednym z pionierów podawania regulatorowych limfocytów T w celu leczenia cukrzycy typu I u dzieci jest prof. dr Piotr Trzonkowski z Zakładu Immunologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyniki pracy doktorskiej mgr Marka Bogacza mają wartość nie tylko poznawczą, ale mogą pomóc w doskonaleniu metod indukowania długotrwałej tolerancji na przeszczep wysepek trzustkowych w leczeniu cukrzycy typu I. Oczywiście pod warunkiem, że wyniki te będą opublikowane w czasopiśmie naukowym.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że przedłożoną mi do oceny pracę oceniam bardzo pozytywnie i uważam, że w pełni odpowiada ona wymogom stawianym pracom doktorskim. W związku z tym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Marka Bogacza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med. Marek Jakóbiś