



Prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski
Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Ul. Dębinki 7, bud. 27, II piętro, 80 -211 Gdańsk
Tel. 58 3491590, 1593 fax 58 3491591
e-mail: piotr.trzonkowski@gumed.edu.pl

Gdańsk 16.08.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej magister Jagody Mantej: „Badanie immunomodulacyjnych właściwości zewnątrzkomórkowych białek szoku termicznego w kontekście rozwoju i terapii wybranych chorób autoimmunologicznych”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska to praca doświadczalna, której celem było zbadanie immunomodulacyjnych właściwości zewnątrzkomórkowych białek szoku termicznego (Hsp) w rozwoju i terapii chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczyca i nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EBA). Szczególnym elementem pracy są badania nad związkiem między rozwojem procesu autoimmunizacji z ekspozycją na białka wirusa SARS-COV-2 i przechorowaniem choroby COVID-19, co miałyby związek z mimikrą molekularną między białkami wirusa a immunogennymi białkami Hsp. Praca została przeprowadzona zarówno przy użyciu modeli *in vitro*, jak i testów na zwierzętach oraz na materiale od zdrowych ochotników i pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Głównymi wnioskami pracy są obserwacje, że zewnątrzkomórkowe białka Hsp mogą przyczyniać się zarówno do rozwoju chorób autoimmunologicznych, jak i być narzędziem terapeutycznym w leczeniu takich schorzeń.

Praca ma układ nowoczesnej rozprawy doktorskiej, tj. składa się z czterech opublikowanych już prac. Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie prace opublikowane zostały w bardzo dobrych pismach międzynarodowych posiadających historię cytowań (IF) oraz wymóg recenzji przed publikacją. W pewnym sensie odciąża to recenzenta pracy doktorskiej, ponieważ przynajmniej ośmiu anonimowych recenzentów i czterech edytorów oceniało wyniki wcześniej i dopuściło je do publikacji.



Prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski
Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Ul. Dębinki 7, bud. 27. II piętro. 80 -211 Gdańsk
Tel. 58 3491590, 1593 fax 58 3491591
e-mail: piotr.trzonkowski@gumed.edu.pl

W pierwszej pracy [Mantej et a. Cell Stress Chaperones 2019; 24(1):283-287] Autorka wykazała obecność autooprzeciwciał przeciw ludzkim białkom Hsp60, Hsp70 i Hsp90 u pacjentów z RZS, ale nie miało to związku z aktywnością lub progresją choroby. Niemniej jednak poziom autooprzeciwciał przeciw Hsp90 korelował z wysokim stężeniem IFN γ w surowicy, a poziom autooprzeciwciał przeciw Hsp70 korelował z niskim stężeniem TNF α . Stąd Autorzy konkludują, że poziom autooprzeciwciał przeciw Hsp nie może być markerem progresji choroby, ale zapewne ma związek z procesem zapalnym.

W kolejnej pracy [Mantej et a. Cell Stress Chaperones 2021; 26(4):735-740] Autorka podnosi niezwykle aktualny problem medyczny, tj. długofalowy wpływ wirusa SARS-COV-2 na zdrowie pacjentów. Wychodzi z założenia, że istnieje mimikra molekularna między Hsp i białkami wirusa, co może powodować autoimmunizację po przechorowaniu COVID-19, a w konsekwencji indukcję chorób autoimmunologicznych w późniejszym okresie. Aby zweryfikować tę hipotezę, Doktorantka określiła poziomy krążących autooprzeciwciał skierowanych przeciwko Hsp60, Hsp70 i Hsp90 u osób posiadających przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi SARS-CoV-2. Stwierdzono, że poziomy surowiczych autooprzeciwciał anti-Hsp60, anti-Hsp70 i anti-Hsp90 nie uległy zmianie u pacjentów immunizowanych szczepionką przeciw wirusowi SARS-CoV-2 oraz osób po przebytej chorobie COVID-19 w porównaniu ze zdrowymi osobami, u których nie potwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko białkom wirusa. Obserwacje te przemawiają przeciwko związkowi między przebytą infekcją lub szczepieniem przeciwko COVID-19 a autoimmunizacją przeciw białkom Hsp.

W trzeciej z prac cyklu [Tukaj, Mantej et al. Front Immunol 2021; 12:614320] Doktorantka testowała hipotezę, iż immunizacja białkami Hsp70 może stać się potencjalnym celem terapii RZS poprzez m.in. indukcję limfocytów T regulatorowych. W celu rozwinięcia poprzednich doniesień dotyczących immunosupresyjnych właściwości Hsp70, których autorem był między innymi Promotor Doktorantki, oceniono potencjał terapeutyczny takiej immunizacji w mysim modelu łuszczycy. Wykazano, że immunizacja myszy czystym rekombinowanym



Prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski
Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Ul. Dębinki 7, bud. 27, II piętro. 80 -211 Gdańsk
Tel. 58 3491590, 1593 fax 58 3491591
e-mail: piotr.trzonkowski@gumed.edu.pl

Hsp70, szczególnie pochodzenia roślinnego, chroniła zwierzęta przed klinicznymi i laboratoryjnymi objawami indukowanej łuszczycy. Towarzyszyła temu również indukcja limfocytów T regulatorowych. Wyniki te potwierdzono też gdy leczenie powtórzono przy pomocy przeciwciała anti-Hsp70. Białko Hsp70 pochodzenia roślinnego indukowało limfocyty T regulatorowe *in vitro*, wykazywało też w takim układzie działanie antyproliferacyjne na keratynocyty. Zasadniczą konkluzją pracy jest wykazanie, że Hsp70 pochodzenia roślinnego może być kandydatem do dalszych testów na lek w łuszczycy.

W ostatniej pracy [Tukaj, Mantej et al. Exp. Dermatol. 2022; 31(4):528-534] oceniono rolę zewnątrzkomórkowego białka Hsp70 w rozwoju EBA w mysim modelu choroby wywołanym transferem przeciwciał anti-kolagen typu VII. Stwierdzono, że poziomy Hsp70 we krwi były znacznie podwyższone u myszy z EBA w porównaniu do zwierząt naiwnych. Ponadto myszy z EBA immunizowane Hsp70 wykazywały cięższą kliniczną postać choroby w porównaniu z kontrolami. Praca sugeruje, iż białko Hsp70 ma związek z patofizjologią EBA i mogłoby stać się celem terapeutycznym w tej chorobie.

Układ doświadczeń w pracach jest właściwy i adekwatny do stawianych hipotez. Wnioski są poparte uzyskanymi wynikami. Nie znalazłem istotnych pomyłek lub błędów. Uważam wyniki za oryginalne, w szczególności ich potencjalny praktyczny aspekt, który może doprowadzić do nowych skutecznych metod leczenia. Na uwagę zasługuje także szeroki wachlarz przeprowadzonych badań i zapewne bardzo duży wkład pracy Autorki w przeprowadzenie tych eksperymentów. Nie mam uwag krytycznych.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2021 poz. 478, 619, 1630) i wnioskuję o dopuszczenie magister Jagody Mantej do dalszych części przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Gdańskiego o wyróżnienie pracy ze względu na bardzo sprawne powiązanie w pracy wiedzy i wyników z nauk podstawowych z implikacjami



Prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski
Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Ul. Dębinki 7, bud. 27, II piętro. 80 -211 Gdańsk
Tel. 58 3491590, 1593 fax 58 3491591
e-mail: piotr.trzonkowski@gumed.edu.pl

klinicznymi, dzięki czemu możliwy będzie dalszy rozwój tego pomysłu do badań klinicznych włącznie. Niebagatelnym jest też fakt, iż wyniki zostały już opublikowane w dobrych pismach międzynarodowych, a w publikacjach oryginalnych Doktorantka jest pierwszym autorem. Praca jest przykładem translacyjnego podejścia, jakiego powinniśmy sobie życzyć w każdej pracy doktorskiej opisującej mechanizmy chorób człowieka.

Z pozdrowieniami

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Piotr Trzonkowski
prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski