



Jacek Z. Kubiak

Warszawa, 10 marca 2026 r.

Wojskowy Instytut Medyczny-Państwowy Instytut Badawczy

**Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Charakterystyka kompleksów płytkowo-leukocytarnych i analiza ekspresji miRNA jako wskaźników stanu zapalnego i neurodegeneracji w rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” autorstwa Pani mgr Kariny Wasiewskiej**

W przedstawionej do mojej oceny rozprawie doktorskiej autorka zaprezentowała i przedyskutowała wyniki kompleksowych badań zmierzających do identyfikacji markerów komórkowych i molekularnych umożliwiających różnicowanie fenotypów dwóch postaci stwardnienia rozsianego: RRMS (rzutowo-remisyjnej – *Relapsing-Remitting SM*) i SPMS (wtórnie postępującej – *Secondary Progressive SM*).

Doktorantka dążyła do osiągnięcia tego celu trój etapowo przez badania:

- i) zmierzające do wyjaśnienia roli kompleksów płytkowo-leukocytarnych,
- ii) ekspresji wybranych miRNA pochodzących z pęcherzyków zewnątrzkomórkowych,
- iii) pęcherzyków zewnątrzkomórkowych prezentujących białko adhezyjne L1CAM.

Wszystkie te cele zostały osiągnięte w trakcie prac nad niniejszym doktoratem, za co należą się Jej gratulacje.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą o niezwykle złożonej patofizjologii. Doktorantka skupiła się na aspekcie naczyniowym ze specjalnym uwzględnieniem roli tworzenia się agregatów płytkowo-leukocytarnych, mikroRNA i pęcherzyków zewnątrzkomórkowych. Wybór ten podyktowany był brakiem dostatecznej charakterystyki tych czynników w zróżnicowaniu na interesujące ją postaci choroby RRMS i SPMS. Skupienie się na tych wybranych czynnikach pozwoliło na uzyskanie wyników istotnych zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i diagnostycznego oraz wypełnienie luki w obszarze identyfikacji markerów różnicujących obie postaci SM.

Doktorantka skupiła swoją uwagę na sześciu zadaniach badawczych:

1. określenie stanu czynnościowego płytek krwi i ich zdolności do tworzenia agregatów z leukocytami
2. identyfikacja subpopulacji limfocytów agregujących z płytkami krwi

3. zbadanie roli szlaku sygnałowego CD40-CD40L w agregacji z limfocytami T i B w obu badanych postaciach MS
4. analiza mediatorów stanów zapalnych i markerów neurodegeneracji w osoczu krwi pacjentów
5. charakterystyka ekspresji wybranych mikroRNA wyizolowanych z pęcherzyków zewnątrzkomórkowych
6. analiza pęcherzyków zewnątrzkomórkowych prezentujących białko adhezyjne L1CAM przed i po leczeniu anty-CD20 w RRMS.

Sposób prowadzenia badań, ich racjonalność i logiczny przebieg zasługują na szczególne podkreślenie, gdyż dowodzą one dojrzałości naukowej doktorantki i bardzo wysokiej jakości badań naukowych prowadzonych w grupie badawczej promotorki doktoratu Prof. Joanny Saluk w UŁ, gdzie doktorantka przeprowadzała większość doświadczeń. Należy podkreślić, że część badań została wykonana w Uniwersytecie w Bergen, w Norwegii, w ramach programu Erasmus i we współpracy z naukowcami z tamtego ośrodka.

Poznanie mechanizmów komórkowych i molekularnych procesów związanych z przebiegiem SM jest bardzo istotne, ponieważ prowadzi bezpośrednio do uzyskania informacji mających potencjalne zastosowanie w medycynie zapobiegania i leczenia tej złożonej choroby.

SM jest jednostką heterogenną i obejmuje spektrum postaci klinicznych różniących się przebiegiem, nasileniem procesów zapalnych i neurodegeneracyjnych oraz odpowiedzią na leczenie. Około 85% pacjentów początkowo prezentuje zespół klinicznie izolowany (CIS), który przechodzi w postać rzutowo-remisyjną (RRMS), podczas gdy u części chorych dochodzi ostatecznie do rozwoju wtórnie postępującej postaci choroby (SPMS). Mniejsza grupa pacjentów wykazuje fenotyp pierwotnie postępujący (PPMS), charakteryzujący się stopniowym pogarszaniem funkcji neurologicznych od początku choroby.

Zmienność obrazu radiologicznego, histopatologicznego i klinicznego utrudnia zarówno diagnostykę, jak i monitorowanie przebiegu SM. Kluczową rolę we współczesnej diagnostyce odgrywa rezonans magnetyczny, umożliwiający identyfikację typowych ognisk demielinizacyjnych i ocenę ich aktywności zapalnej. Uzupełnieniem jest analiza płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem obecności prążków oligoklonalnych, świadczących o wewnątrzoponowej syntezie immunoglobulin i przewlekłym procesie zapalnym. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu SM zyskują również biomarkery, choć nadal pełnią głównie rolę uzupełniającą wobec klasycznych kryteriów diagnostycznych.

Niezbędne jest zatem pozyskiwanie nowych danych i walidacja uzyskiwanych wyników w celu wdrożenia wystandaryzowanych biomarkerów wspierających dokładniejsze różnicowanie fenotypów SM. Przeniesienie informacji uzyskanych w trakcie tego doktoratu bezpośrednio do diagnostyki jest zapewne jedynie kwestią czasu i dalszych pogłębionych badań. Identyfikacja markerów obu form SM jest najbardziej skuteczną drogą do uzyskania nowych, skutecznych sposobów leczenia, jak również szybkiej i jednoznacznej diagnostyki. Doktorat mgr Kariny Wasilewskiej jest doskonałym przykładem działania w takim właśnie duchu.

Doktorat napisany jest bardzo dobrze i starannie w języku polskim, a dołączone do niego publikacje i manuskrypt są w języku angielskim. Nie znalazłem żadnych istotnych błędów ani literówek w tekście, co jest rzeczą rzadką. Doktorat składa się ze 165 stron i dołączonych do

niego oświadczeń współautorów publikacji. Jedynym mankamentem jest bardzo skrótowe potraktowanie tematu we Wprowadzeniu – zaledwie 2 strony i jedna ilustracja. Dobrze byłoby, aby doktorantka nadrobiła te drobne braki w trakcie prezentacji ustnej podczas obrony i dogłębniej przedstawiła wstępne informacje, które posłużyły do sformułowania założeń rozprawy doktorskiej, jak i zaprezentowała własne, pogłębione i autorskie podejście do tematu.

Podstawowe części rozprawy to: streszczenie (po polsku i angielsku), wykaz skrótów, wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, omówienie publikacji i manuskryptu zawartych w dalszej części rozprawy, podsumowanie i wnioski płynące z przedstawionych badań, lista cytowanych publikacji. Na początku rozprawy znajdują się też informacje dotyczące źródeł finansowania badań, współpracy krajowej i zagranicznej, lista publikacji i manuskryptów wchodzących w jej skład, lista publikacji wykraczających poza doktorat (6 pozycji), zestawienie innych osiągnięć doktorantki (doniesienia konferencyjne, nagrody, projekty, szkolenia, działalność organizacyjna i stowarzyszenia). Rozprawa zawiera również spis bibliografii i kopie oryginalnych publikacji i manuskryptów wysłanych do czasopism naukowych, będących integralną jej częścią.

We wprowadzeniu doktorantka przedstawia najważniejsze fakty i hipotezy dotyczące choroby SM i jej dwóch postaci: RRMS i SPMS. Następnie doktorantka omawia udział mechanizmów naczyniowych, rolę płytek krwi i agregatów płytkowo-leukocytarnych i ich udział w naruszeniu integralności bariery krew-mózg. Dużo uwagi poświęcono wprowadzeniu informacji dotyczących pochodzenia i znaczenia pęcherzyków zewnątrzkomórkowych zawierających cząsteczki mikroRNA, czyli bezpośrednim obiektom badań doktorantki. Ponadto, przedstawiono rolę cząsteczki adhezyjnej L1CAM w identyfikacji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia mózgowego, które, jak wykazano w rozprawie doktorskiej, mogą odzwierciedlać aktywność immunologiczną w ośrodkowym układzie nerwowym oraz służyć jako biomarkery odpowiedzi na terapię anti-CD20 w RRMS. Podsumowaniem jest ilustracja schematyczna przedstawiona jako Figura 1.

Paragraf Materiał i Metody jest również przedstawiony w zwięzły sposób, ale zawiera wszystkie niezbędne informacje.

Część „Omówienie publikacji naukowych i manuskryptu” zbiera w sposób syntetyczny podstawowe informacje zawarte w publikacjach przeglądowych i wyniki badań uzyskane w trakcie doktoratu, opublikowane w dwóch publikacjach oryginalnych i w manuskrypcie przygotowywanym do druku. Poziom naukowy zarówno artykułów przeglądowych, jak i oryginalnych jest bardzo wysoki i nowatorski.

W „Podsumowaniu i wnioskach” autorka w bardzo skondensowanej formie, w sześciu punktach, przedstawia konkluzje rozprawy doktorskiej na stronie 47 rozprawy. Nie będę ich tutaj przytaczał, a raczej skupię się na sformułowaniu pytań wynikających z tych wniosków, które chciałbym zadać doktorantce:

1. Z czego może wynikać podwyższona aktywność płytek krwi w MS?
2. W jaki sposób agregaty płytek krwi z limfocytami (głównie typu B) mogą wpływać na rozszczelnienie bariery krew-mózg?
3. W jakim stopniu zróżnicowanie zawartości cząsteczek mikroRNA w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych w badanych postaciach MS może oddziaływać na oba fenotypy choroby?

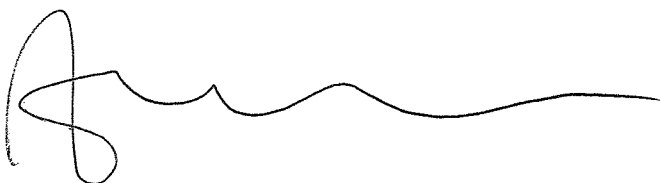
4. Jaki jest hipotetyczny związek leczenia rytuskymabem, albo szerzej zastosowania terapii anti-CD20, z deplecją limfocytów B? Czy jest to efekt uboczny, czy pożądanym efektem leczniczym?
5. Jak doktorantka ocenia perspektywy zastosowań zidentyfikowanych w tej rozprawie markerów w praktyce klinicznej?
6. Jakie potencjalne trudności i przeszkody dostrzega doktorantka w przyszłej adaptacji jej wyników do diagnostyki i leczenia pacjentów?

Nie chodzi mi oczywiście o uzyskanie twardych, encyklopedycznych informacji, a raczej o autorskie interpretacje – rozwinięcie hipotez i ocen (o czym wspominałem wyżej przy omówieniu Wprowadzenia).

W przedstawionej tutaj recenzji skupiłem się na formalnej stronie rozprawy ze szczególnym uwzględnieniem merytorycznej i technicznej jakości przedstawionych badań, wykazaniu umiejętności doświadczalnych przez autorkę, jak również zdolności przekazywania informacji naukowej w formie pisemnej. Wszystkie te aspekty są w rozprawie bez zarzutu.

Podsumowując: pracę przedstawioną do mojej oceny uważam za bardzo wartościową i w pełni spełniającą wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi. Jest ona na bardzo wysokim poziomie naukowym i z pewnością zasługuje na wyróżnienie, co w tym miejscu jednoznacznie postuluje. Wniosek o wyróżnienie rozprawy uzasadniam jej szczególnym poziomem merytorycznym i rangą rozwiązanych problemów. Za wyróżnieniem przemawia jąkość naukowa publikacji i wysoka ranga czasopism naukowych, w których zostały one opublikowane. Praca przedstawia również wysokie walory naukowe i aplikacyjne, o czym piszę w mojej recenzji. Do takiej kwalifikacji rozprawy przyczynia się również zastosowanie nowoczesnych metod badawczych, bez których uzyskanie tak znaczących wyników nie byłoby możliwe. Z tych względów z przekonaniem wnioskuję o dopuszczenie mgr Kariny Wasilewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i szczerze gratuluję jej doskonale wykonanej i zaprezentowanej rozprawy doktorskiej.

Niniejszym stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.) i wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauk biologicznych o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów.



Jacek Kubiak