



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

COLLEGIUM NOVUM

ZAKŁAD FARMAKOLOGII KLINICZNEJ

J. WASZYNGTONA 15A, 15-274 BIAŁYSTOK

tel./fax. (48) (85) 745 06 47, e-mail: clinpnan@umb.edu.pl

Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A, 15-247 Białystok

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Kosmy Sakrajdy

„Zmiany ekspresji markerów związanych ze stanem zapalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej pod wpływem węglanu litu”

wykonanej w Pracowni Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest wielopostaciowym zespołem naprzemiennie występujących epizodów depresji i manii w następstwie interakcji czynników genetycznych i epigenetycznych z wpływami środowiskowymi. Wczesny początek choroby oraz duża nawrotowość objawów prowadzą do poważnych konsekwencji w kluczowych aspektach życia chorych. Na podstawie dotychczasowych badań wyodrębniono kilka hipotez patogenetycznych ChAD, które zwracają uwagę na zmiany w zakresie czynników neurotrofowych, układu immunologicznego i neuroendokrynnego oraz stresu oksydacyjnego. Kumulacja negatywnych zdarzeń na poziomie molekularnym prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych mózgu, co wiąże się z wieloetapowością choroby i wymaga indywidualnego podejścia farmakoterapeutycznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Istotnym wydaje się więc poszukiwanie nowych ścieżek terapii w zakresie syntezy nowych związków, jak również badania dodatkowych mechanizmów działania leków powszechnie stosowanych. Jednym z obiecujących kierunków w tej dziedzinie jest stosowanie soli litu, które oprócz klinicznie potwierdzonych właściwości normotymicznych regulują procesy plastyczności neuronalnej i działają neuroprotekcynie.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska wpisuje się w ważny nurt badawczy mający na celu poszerzenie wiedzy na temat patogenezы ChAD i skutecznej terapii. Podstawą jest rosnąca liczba badań dotyczących neurozapalenia w przebiegu choroby oraz immunomodulacyjnego działania litu.

Tematyka pracy jest nie tylko interesująca i oryginalna, ale przede wszystkim ważna z klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska liczy 82 strony, na które składa się wykaz prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, zestawienie dorobku naukowego Doktoranta, wstęp i omówienie prac wchodzących w cykl z wnioskami, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim, załączone publikacje z cyklu, pisemne oświadczenia współautorów publikacji, uchwała Komisji Bioetycznej, wykaz słów kluczowych i skrótów oraz informacje o źródle finansowania badań. Poszczególne części rozprawy doktorskiej opisane są w sposób zrozumiały, a ich układ jest przejrzysty.

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa mgr Kosmy Sakrajdy w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora obejmuje 7 oryginalnych prac naukowych oraz 1 pracę poglądową, których współczynnik oddziaływania (IF) wynosi 32.785, a sumaryczna liczba punktów MNiSW - 900. Dorobek naukowy uzupełnia 10 komunikatów opublikowanych w materiałach zjazdowych. Wyrazem aktywności naukowej Doktoranta jest Jego udział jako kierownika lub wykonawcy w realizacji 3 projektów badawczych finansowanych przez macierzystą Uczelnię i Narodowe Centrum Nauki.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cykl trzech prac naukowych (1 pracy przeglądowej i 2 prac oryginalnych) opublikowanych w latach 2021-2025 w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym IF wynoszącym 14.308 i punktacji MNiSW 420. Prace są spójne tematycznie i ściśle związane z tematem rozprawy doktorskiej. W każdej publikacji Doktorant jest pierwszym autorem ze znaczącym wkładem w ich powstanie potwierdzonym przez pozostałych współautorów.

Celem rozprawy była ocena immunomodulującego wpływu węglanu litu na funkcję komórek zapalnych przez zmiany ekspresji markerów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej we krwi obwodowej pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz komórkowym modelem neurozapalenia.

Wstęp stanowi teoretyczną podstawę rozprawy i jest wprowadzeniem w problematykę ChAD. Doktorant przedstawia aktualną definicję jednostki chorobowej i omawia objawy kliniczne. Analiza literatury specjalistycznej wskazuje na znaczną złożoność omawianego zagadnienia, jednak Doktorant ograniczył się do przedstawienia najważniejszych informacji. Nie należy uznawać tego za uchybienie, ponieważ szeroki zakres zagadnień klinicznych został omówiony zwięźle, w oparciu o trafnie dobrane i aktualne publikacje z dziedziny. W dalszej części wstępu Doktorant skupia się na procesach molekularnych leżących u podstaw ChAD. W sposób szczegółowy została omówiona teoria neurozapalna ChAD i rola mikrogleju w patologii ośrodkowego układu nerwowego. Mechanizm

inicjacji i aktywacji inflamasyonu NLRP3 został przedstawiony na przejrzystej rycinie, co pomaga w zrozumieniu procesu. Należy zauważyć, że włączona do cyklu rozprawy praca przeglądowa (Publikacja I) jest rozwinięciem omawianego zagadnienia. W ostatniej części wstępu przedstawione zostały informacje na temat soli litu i ich praktycznego zastosowania w terapii zaburzeń nastroju. Doktorant opisuje molekularny mechanizm działania litu oraz zwraca uwagę na związek teorii neurozapalnej ChAD z immunomodulacyjnymi właściwościami badanego pierwiastka. W tekście rozprawy doktorskiej Doktorant używa licznych skrótów, które zostały wyjaśnione w oddzielnej sekcji pracy. Na uwagę zasługuje stosowanie skrótu CUN, który odpowiada dosłownemu tłumaczeniu z języka angielskiego – centralny układ nerwowy (*CNS – central nervous system*). W polskojęzycznych opracowaniach stosujemy raczej określenie ośrodkowy układ nerwowy i skrót OUN.

Kolejny rozdział poświęcony jest założeniom pracy badawczej. Hipoteza wydaje się być logiczna i zakłada, że w przebiegu ChAD węglan litu obniża ekspresję markerów charakterystycznych dla aktywacji makrofagów i mikrogleju ocenianych odpowiednio we krwi pacjentów z ChAD i modelu neurozapalenia *in vitro*. Cel pracy jest jasno sformułowany, precyzyjny i ściśle powiązany z założeniami pracy.

Publikacje wchodzące w skład cyklu stanowiącego rozprawę dokorską przeszły pozytywnie proces publikacyjny w recenzowanych czasopismach i zostały omówione w kolejnych trzech podrozdziałach. Z obowiązku recenzenta odniosę się do kwestii, które w mojej ocenie mogą być istotne dla powyższej rozprawy i stanowić wskazówkę w przyszłych badaniach.

Publikacja „*Inflammation-Related Changes in Mood Disorders and the Immunomodulatory Role of Lithium*” (*Int. J. Mol. Sci.*, 2021; Publikacja I) jest podsumowaniem stanu wiedzy o mechanizmach procesów neurozapalnych i ich udziału w patogenezie zaburzeń nastroju. Biorąc pod uwagę rok wydania pracy, można przyjąć, że była ona kluczowa w merytorycznym przygotowaniu Doktoranta do realizacji zadań badawczych. W sporządzeniu analizy Doktorant oparł się na pracach poglądowych i oryginalnych, czego rezultatem jest wnikliwy opis teorii zapalnej w przebiegu zaburzeń psychicznych i mechanizmu aktywacji stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Doktorant zwraca uwagę na rozbieżności wyników w omawianych danych literaturowych i analizuje ich prawdopodobne przyczyny, co podnosi merytoryczną wartość publikacji. Ponadto, Doktorant podjął tematykę wpływu leczenia litem na procesy zapalne. Powyższe zagadnienia znajdują swoje odniesienie w pracach oryginalnych cyklu. Uzupełnieniem przeglądu literatury jest zwięzłe nawiązanie do roli leków przeciwzapalnych w leczeniu depresji i manii. Uwagę zwraca fakt, że Doktorant skupia się głównie na roli mikrogleju w procesie neurozapalnym promując w ten sposób tzw. „mikroglejową” hipotezę zaburzeń nastroju. Należy pamiętać, że neurozapalenie jest procesem

złożonym i dotyczy różnych typów komórek ośrodkowego układu nerwowego, w tym mikrogleju, astrocytów, komórek śródbłonna i komórek zapalnych, tj. limfocytów B, limfocytów T i komórek NK. Mimo, że istnieją dane literaturowe na temat udziału tych komórek w procesie neurozapalenia w przebiegu ChAD, nie zostały one uwzględnione w trakcie przygotowania pracy. W tym miejscu przydatne byłoby więc wskazanie jakimi kryteriami selekcji literatury posługiwał się Doktorant w przygotowaniu powyższej analizy.

W drugiej pracy cyklu rozprawy doktorskiej „*Abelson helper integration site 1 haplotypes and peripheral blood expression associates with lithium response and immunomodulation in bipolar patients*” (*Psychopharmacology*, 2024; Publikacja II) Doktorant przedstawił wyniki badań nad ekspresją genu AHI1 i jego udziałem w regulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Badania zostały wykonane na grupie pacjentów z rozpoznaniem ChAD, których stan kliniczny oceniono według ogólnie przyjętych w praktyce kryteriów. Część pacjentów stanowiła grupa poddana leczeniu węglanem litu zgodnie z przyjętymi wytycznymi w zakresie monitorowania stężenia leku w surowicy krwi. Wykonanie badań w oparciu o materiał kliniczny uważam za szczególnie ważne, a przedstawione obserwacje mogą mieć znaczenie kliniczne i być wykorzystane w monitorowaniu badanego stanu chorobowego i ocenie skuteczności leczenia. Doktorant wykazał, że ekspresja haplotypu genu AHI1 może być związana z odpowiedzią badanych pacjentów na lit i towarzyszy zmianom genów związanych z odpornością wrodzoną. Metodyka badań i metody statystyczne do analizy zgromadzonych danych zostały dobrane właściwie do realizacji wyznaczonych celów co świadczy o jakości warsztatu naukowego zespołu pod kierunkiem Pani Prof. Aleksandry Szczepankiewicz. Uwagę zwraca fakt, że analizę przeprowadzono w oparciu o mikromacierze z pełnej krwi obwodowej oznaczając całkowitą ekspresję genów, podczas gdy w założeniach rozprawy Doktorant pisze o badaniu ekspresji markerów charakterystycznych dla aktywacji makrofagów. Czy podobna analiza w poszczególnych frakcjach układu białokrwinkowego mogłaby w przyszłości stanowić uzupełnienie przedstawionej pracy?

Trzecia publikacja „*Immunomodulatory effect of lithium treatment on in vitro model of neuroinflammation*” (*Neuropharmacology*, 2025, Publikacja III) przedstawia próbę określenia mechanizmu immunomodulacyjnego węglanu litu w oparciu o komórkowy model neurozapalenia. Do badań doktorant wykorzystał komórki ludzkiego mikrogleju linii HMC3, które stymulowano prozapalnie z wykorzystaniem cytokin związanych z wrodzoną odpowiedzią immunologiczną, a następnie poddano narażeniu na terapeutyczne stężenie węglanu litu w okresie krótkotrwałym lub przewlekłym. W oparciu o analizę ekspresji genów związanych z neurozapaleniem i aktywnością inflamasomu NLRP3, Doktorant wykazał, że przewlekła ekspozycja mikrogleju na węglan litu ma



istotne działanie immunomodulujące, ale nie wykazuje działania profilaktycznego na aktywację prozapalną przy ekspozycji krótkotwałej. Metodyka pracy, jak również sposób opracowania i przedstawienia wyników nie budzi zastrzeżeń. Uwagę zwraca komentarz Doktoranta, który wskazuje na pewne ograniczenia pracy. Należy do nich m.in. użycie jednego typu komórek zapalnych oraz użycie monokultury jako modelu naurozapalenia, które jest procesem złożonym zarówno na poziomie komórkowym i molekularnym. Wobec tego Doktorant wydaje się być osobą krytyczną, z wyważoną opinią w stosunku do uzyskiwanych wyników badań, co świadczy o pewnej dojrzałości naukowej.

Podsumowanie rozprawy doktorskiej stanowią 4 wnioski odpowiadające założeniom pracy, przedstawionym celom i wynikom pracy. Ostatni wniosek odnosi się do wspomnianych ograniczeń eksperymentu i wyraża potrzebę wdrożenia modyfikacji, które pozwolą w przyszłości dokładniej analizować terapeutyczne znaczenie litu w patologii ośrodkowego układu nerwowego na poziomie komórkowym. Rozprawę doktorską zamyka spis piśmiennictwa zawierający 63 pozycje, z których większość pochodzi z ostatnich 10 lat i trafnie odnosi się do tematyki pracy.

Podsumowując omówiony powyżej cykl publikacji składających się na rozprawę doktorską mgr Kosmy Sakrajdy, uważam, że tematyka pracy jest interesująca, a przedstawione wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego. Całość pracy oceniam pozytywnie. Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. „Zmiany ekspresji markerów związanych ze stanem zapalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej pod wpływem węglanu litu” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Kosmy Sakrajdy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

ADIUNKT
Zakład Farmakologii Klinicznej

Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat

Białystok, 08.04.2025

Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat

75

JUBILEUSZ
UNIwersytetu Medycznego
w Białymstoku
1950—2025