

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Zawadzkiej

pt. „Wpływ aktywacji układu odpornościowego matki we wczesnej ciąży na funkcję i strukturę mitochondriów w mózgu potomstwa w zwierzęcym modelu zaburzeń ze spektrum autyzmu”

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) to grupa całościowych zaburzeń o podłożu neurorozwojowym. Objawy najczęściej obejmują trzy główne aspekty: interakcje społeczne z innymi ludźmi, zdolności komunikacyjne werbalne i niewerbalne, oraz występowanie stereotypowych wzorców specyficznych zachowań. Objawy mogą dotyczyć każdego z tych aspektów w różnym stopniu. Szacuje się, że ASD występuje u około 1% populacji ale analiza danych epidemiologicznych z ostatnich lat wskazuje na ciągły trend wzrostowy odsetka osób z rozpoznaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu. Prawdopodobnie ma to związek m.in. z rozszerzeniem definicji zaburzeń, lepszą wykrywalnością, rozwojem wiedzy profesjonalistów i rodziców na temat trudności rozwojowych dzieci, a także stopniową poprawą dostępu do usług diagnostycznych. Pomimo licznych badań etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu nie została do końca wyjaśniona. Wśród potencjalnych przyczyn ASD wymienia się obciążenia genetyczne, czynniki środowiskowe oraz powikłania ciążowe. W licznych ośrodkach naukowych na całym świecie prowadzone są wielokierunkowe badania mające na celu poznanie patofizjologii zaburzeń ze spektrum autyzmu, znalezienie wskaźników diagnostycznych oraz skutecznych metod leczenia. Tematyka przedstawionej do oceny pracy dotyczy więc bardzo aktualnego problemu i bardzo dobrze wpisuje się światowe trendy naukowe. Należy zauważyć, że Doktorantka podjęła się pionierskiego zagadnienia w obrębie badań dotyczących ASD. Mgr Aleksandra Zawadzka oceniała wpływ aktywacji układu odpornościowego (MIA) matki we wczesnej ciąży na strukturę i funkcjonowanie mitochondriów w komórkach mózgu młodego potomstwa. Zaburzenia ze spektrum autyzmu

są obiektem zainteresowań Promotora Pani Prof. Agaty Adamczyk oraz Promotora pomocniczego Pani Dr Magdaleny Cieślik recenzowanej rozprawy doktorskiej i Zakładu Komórkowej Transdukcji Sygnału Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Fakty te w pełni uzasadniają słuszność wyboru tematu badań podjętych przez Doktorantkę.

Rozprawa doktorska mgr Aleksandry Zawadzkiej posiada klasyczny układ, obejmuje 195 stron maszynopisu i zawiera 7 tabel, 54 ryciny i 431 pozycji piśmiennictwa. Rozpoczyna się 37-stronicowym Wstępem, w którym Doktorantka opisuje najpierw epidemiologię, patogenezę, klinikę oraz diagnostykę zaburzeń ze spektrum autyzmu. Szczególnie interesujący jest podrozdział poświęcony diagnostyce uwzględniający szereg nowoczesnych metod audiowizualnych. W dalszej części Wstęp zawiera dokładny opis zwierzęcego modelu autyzmu. Ponadto Doktorantka prezentuje funkcjonowanie układu odpornościowego u kobiet w ciąży oraz rolę mitochondriów w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Zawarta we Wstępie wiedza jest wzbogacona rycinami oraz oparta na najnowszej literaturze światowej.

Cel pracy został przedstawiony w sposób bardzo dokładny i czytelny. Obejmuje on ocenę wpływu aktywacji układu odpornościowego matki we wczesnej ciąży na morfologię i funkcjonowanie mitochondriów w komórkach mózgowia potomstwa uwzględniając rolę łańcucha transportu elektronów, biogenezę oraz usuwanie mitochondriów w procesie autofagii. Doktorantka dokonuje również badania procesów prozapalnych i markerów stresu oksydacyjnego w mózgu osesków w odpowiedzi na stres prenatalny oraz analizuje wpływ aktywacji układu odpornościowego matki na zachowania związane z autyzmem u młodego potomstwa.

Rozdział Materiały i Metody rozpoczyna się od opisu zwierząt doświadczalnych stanowiących grupę poddaną badaniu, pochodzących ze zwierzętarni Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im Mirosława Mossakowskiego PAN. Metody służące do realizacji postawionych celów zostały opisane w sposób bardzo dokładny, świadczący o ich dobrej znajomości przez Doktorantkę. Są to metody nowoczesne, wykonywane na zestawach renomowanych firm w oparciu o wysokiej klasy aparaturę.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem programu Graph Pad Prism z zastosowaniem właściwych testów nieparametrycznych. Wzorowy dobór metod statystycznych pozwolił Autorce na maksymalne wykorzystanie otrzymanych wcześniej wyników badań i świadczy o rzetelnej wiedzy Doktorantki i dowodzi odpowiedniej opieki Promotora.

Rozdział pracy, prezentujący wyniki badań, obejmuje 58 stron zawierających szczegółowe dane przedstawione na 46 rycinach i w 4 przejrzystych tabelach. Dotyczą one

wpływu aktywacji układu odpornościowego matki na ekspresję cytokin prozapalnych, na stres oksydacyjny w tkance płodowej i w mózgu osesków. Doktorantka dokonuje także oceny zależności między MIA a strukturą i funkcjonowaniem mitochondriów w mózgu młodych zwierząt oraz związanymi z autyzmem ich zachowaniami.

Analiza powyższych wyników została omówiona w sposób bardzo syntetyczny w interesującej 23-stronicowej dyskusji, w której Autorka wnikliwie ustosunkowuje się do własnych wyników, odnosząc je także do danych dostępnych w literaturze światowej z ostatnich lat. W tym miejscu należy podkreślić, że na 431 pozycji piśmiennictwa ponad 42% to prace z ostatnich pięciu lat, a 75% z ostatnich dziesięciu lat, co w pełni potwierdza aktualność prezentowanej tematyki badawczej.

Taka głęboka analiza własnych wyników pozwoliła Doktorantce na wyciągnięcie właściwych, logicznych wniosków, które korelują z postawionymi wcześniej celami i stanowią kwintesencję tej rozprawy.

Autorka stwierdziła, że aktywacja układu odpornościowego matki powoduje obniżenie potencjału błony mitochondrialnej, spadek produkcji ATP, aktywację oksydazy NADPH i uwalnianie rodników tlenowych co prowadzi do zaburzeń funkcjonowania mitochondriów komórek mózgu płodu nasilających się wraz z wiekiem. Uszkodzenia te są zależne od struktury mózgowia i powodują zmiany zachowań o charakterze autystycznym na różnych etapach życia.

Doniesienia te są nowatorskie, często pierwsze na świecie i dostarczają nowych informacji na temat związku pomiędzy aktywacją układu odpornościowego matki a dysfunkcją mitochondriów mózgu u potomstwa. Przedstawiona do oceny praca doktorska jest domykającą się koncepcyjnie całością ale nie zamkniętym rozdziałem badań nad rolą MIA w patogenezie zaburzeń ze spektrum autyzmu. Jako Recenzent z zadowoleniem konstatuje, że Doktorantka również dostrzega ten fakt stwierdzając w podsumowaniu „*Potwierdzenie tych hipotez wymaga jednak dalszych szczegółowych badań*”. Takie podejście świadczy, że Doktorantka mimo młodego wieku posiada cechy dojrzałego badacza, potrafi wyznaczać cele i konsekwentnie je realizować narzucając przy tym sobie „*plaszcz fantazji naukowej*”. Jestem przekonany, iż następne lata będą pełne nowych ciekawych doniesień z tego obszaru dokonanych przez Doktorantkę i ośrodek kierowany przez Panią Profesor Agatę Adamczyk.

Podsumowując ocenianą rozprawę należy podkreślić, iż jest ona bardzo dobrze zaplanowaną i wykonaną pracą doktorską. Badania zostały przeprowadzone na odpowiednio dobranym materiale i przy zastosowaniu właściwych metod pozwalających na uzyskanie wiarygodnych wyników. Drobne uwagi redakcyjne przekazałem Doktorantce osobiście.

Prezentowana praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, określonym w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742), oceniam ją bardzo dobrze i przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr Aleksandry Zawadzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną, nowatorski charakter i znaczenie badań przedstawionych w ocenianej dysertacji składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Zawadzkiej pt. „Wpływ aktywacji układu odpornościowego matki we wczesnej ciąży na funkcję i strukturę mitochondriów w mózgu potomstwa w zwierzęcym modelu zaburzeń ze spektrum autyzmu” Doktorantka udowodniła rolę zaburzeń struktury i funkcji mitochondriów komórek mózgowia płodu spowodowanych aktywacją układu odpornościowego matki na zachowania ze spektrum autyzmu. Za wnioskiem o wyróżnienie przemawia także fakt, że wyniki badań zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach anglojęzycznych o łącznym impact factor 24,601.

Dr hab. n. med. Wojciech Jelski