

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Pauliny Gorzelak-Pabiś pt. „Ocena funkcji immunologicznych i barierowych ludzkich komórek śródbłonna naczyniowego i mięśniówki gładkiej w patogenezie miażdżycy”.

Chorobę wieńcową zaliczamy do grupy schorzeń cywilizacyjnych. Częstość występowania w populacjach krajów Europy szacowana jest na 30-40 tysięcy osób na milion mieszkańców. Jednocześnie w populacjach krajów rozwiniętych częstość nieustannie wzrasta. Wyniki badania Framingham Heart Study szacują ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u mężczyzn i kobiet powyżej 40 roku życia na odpowiednio 49% i 32%. Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia sugerują, że należy spodziewać się zwiększenia liczby zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca do ponad 11 milionów w 2020 roku. Wśród czynników ryzyka choroby wieńcowej możemy wyodrębnić czynniki klasyczne, do których zaliczane są nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzyca, otyłość i inne. Czynniki ryzyka są odpowiedzialne za proces powstawania blaszki miażdżycowej, która z kolei jest elementem sprawczym w ponad 98% przypadków choroby wieńcowej. Patogeneza choroby wieńcowej, jej związek z blaszką miażdżycową, a w szczególności jej anatomia i destabilizacją są dość dobrze poznane. Procesy te są jednak następstwem stanu zapalnego toczącego się w obrębie ściany naczynia i samej blaszki miażdżycowej. Do podstaw tworzenia blaszki miażdżycowej należą inicjacja i rozszerzanie się stanu zapalnego wynikające z rekrutacji limfocytów T i

monocytów współistniejących z zaburzeniem równowagi pomiędzy odpowiedzią typu Th1 w stosunku do Th2 wraz z nieprawidłową funkcją komórek T regulatorowych. Mechanizmy prowadzące do tworzenia, a następnie destabilizacji blaszki miażdżycowej nie są w pełni poznane, stąd prowadzenie badań doświadczalnych w tej dziedzinie jest jak najbardziej uzasadnione.

Celem wiodącym serii przeprowadzonych prac doświadczalnych była ocena wpływu 7-ketosterolu, 25-hydroksycholesterolu, IL-33 i IL-4 na funkcje barierowe i immunomodulujące pierwotnych ludzkich komórek śródbłonka naczyniowego, IL-4 na ekspresję receptorów FcεR dla IgE na komórkach śródbłonka naczyniowego, a także ocena wpływu IL-22 i IL-35 na funkcje barierowe i immunomodulujące ludzkich pierwotnych komórek mięśniówki gładkiej aorty w warunkach *in-vivo*.

W skład działu stanowiącego pracę doktorską wchodzi siedem publikacji.

Pierwsza z prac „Increased plasma concentrations of interleukin 35 in patients with coronary artery disease” została opublikowana w Archives of Medical Science. Doktorantka, będąca pierwszym autorem w pracy podjęła się oceny stężenia IL-35 u pacjentów z chorobą wieńcową, stwierdzając związek pomiędzy wysokimi stężeniami tej interleukiny, a występowaniem schorzenia.

Druga publikacja „Endothelial integrity may be regulated by a specific antigen via an IgE-mediated mechanism”, opublikowana w Postęпах Higieny i Medycyny Doświadczalnej jest próbą poszukiwania związku pomiędzy występowaniem receptorów dla IgE na powierzchni komórek ludzkiego śródbłonka naczyniowego, a procesami regulacyjnymi zależnymi od IgE.

W trzeciej publikacji zatytułowanej „IL-22 modulates inflammatory properties of human primary aortic smooth muscle cells” została opublikowana w Advances in Clinical and Experimental Medicine. Doktorantka w badaniu doświadczalnym

wykazała, że IL-22 uwalniana przez komórki NK i Th22 jest elementem regulacyjnym immunologicznej homeostazy ściany naczyniowej.

Kolejna publikacja pt „The effect of 7-ketocholesterol and 25-hydroxycholesterol on the integrity of the human aortic endothelial and intestinal epithelial barriers” opublikowana w *Inflammation Research* jest próbą oceny w badaniu eksperymentalnym odpowiedzi, jaki jest udział oksydowanych form cholesterolu w procesie destrukcji bariery śródbłonkowej. Autorzy w podsumowaniu podkreślają znaczenie tego procesu w aktywacji mechanizmów prowadzących w efekcie do wyzwalania stanu zapalnego i progresji miażdżycy.

Następna publikacja „IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms” (*Vascular Pharmacology*) stanowi kolejną próbę oceny funkcji bariery śródbłonkowej oraz wpływu na nią IL-33 i IL-4. Autorzy wykazali istotny związek pomiędzy badanymi cytokinami, nasileniem procesu zapalnego i dysfunkcją bariery śródbłonkowej.

W szóstej pracy opublikowanej w *Pharmacological Reports*, zatytułowanej „The effect of interleukin-35 on the integrity, ICAM-1 expression and apoptosis of human aortic smooth muscle cells” autorzy konsekwentnie oceniają interakcje zachodzące pomiędzy IL-35, a homeostazą ściany naczynia tętniczego.

Ostatnia publikacja cyklu opublikowana w *Archives of Medical Science* pt „Comprehensive insight into immune regulatory mechanisms and vascular wall determinants of atherogenesis – emerging perspectives of immunomodulation” stanowi ciekawe podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat udziału układu immunologicznego w procesie rozwoju miażdżycy.

Warty podkreślenia jest fakt, że w przypadku pierwszych trzech prac Doktorantka jest pierwszym autorem. Uważam, że cykl 7 prac zaprezentowanych

przez Doktorantkę stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy na temat patomechanizmów immunologicznych w procesie rozwoju miażdżycy. Prace stanowią zwarty, monotematyczny cykl odpowiadający zaproponowanemu tytułowi.

Tematyka pracy jest niezmiernie ciekawa, interdyscyplinarna, łącząca takie dziedziny medycyny jak farmakologia i immunologia kliniczna, kardiologia oraz choroby wewnętrzne. Temat pracy zasługuje na dalsze kontynuowanie. W przypadku oceny klinicznej szczególnie ciekawe byłoby przeprowadzenie pogłębionego badania celem przeanalizowania mechanizmów, potencjalnie różnicujących odpowiedź w zależności od obecności czynników ryzyka. Istotne byłoby także uwzględnienie potencjalnych interakcji ze stosowaną farmakoterapią.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Pauliny Gorzelak-Pabiś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na wysokie walory merytoryczne, ogromną wartość poznawczą i fakt opublikowania składowych pracy w wysokopunktowanych czasopismach medycznych proponuję wyróżnienie pracy.


prof. dr hab. med.
Grzegorz Grześk
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych.