

OCENA

roli wybranych białek neuronalnych i mikroglejowych w patogenezie schizofrenii – badania w modelu zwierzęcym.

Schizofrenia jest ciężkim schorzeniem występującym ze znaczną częstotliwością w populacji. Jest ona przyczyną wykluczenia społecznego, a z drugiej strony stanowi przyczynę zwiększonej śmiertelności. Od połowy ubiegłego wieku powstało wiele hipotez dotyczących patogenezy wspomnianej choroby. Pierwszymi podejrzanyymi były katecholaminy ze względu na fluktuacje w ich metabolizmie spowodowane działaniem leków neuroleptycznych. Inne to zaburzenia w produkcji i wydzielaniu czynników neurotroficznycych, mutacje w genach kodujących białka enzymatyczne zaangażowane w obrót katecholamin lub inne białka uczestniczące w rozwoju mózgu. Ważną hipotezą jest koncepcja podłoża genetycznego jako przyczyny schizofrenii. Badania z udziałem bliźniąt jednojajowych wykazały bowiem około 50% zbieżność w wystąpieniu objawów schizofrenii, a badania na różnych populacjach wyizolowały kilka wspólnych polimorfizmów genetycznych towarzyszących schizofrenii. Podobnie hipoteza neurorozwojowa wydaje się być prawdopodobna, a obserwacja o zwiększonym odsetku chorych, których matki w pierwszym trymestrze ciąży miały kontakt z wirusem grypy wydają się popierać ten tor myślenia. W jakiś sposób hipoteza neurorozwojowa idą w parze z hipotezą immunologiczną. Zakłada ona nadaktywność cytokin prozapalnych, które w okresie prenatalnego rozwoju na drodze działania neurotoksycznego mogą prowadzić do niewłaściwego wykształcenia mózgu, co w rezultacie może stanowić podłoże do zaburzeń w funkcjonowaniu mózgu. Podobnie jak w przypadku cytokin, które początkowo kojarzono wyłącznie z walką z drobnoustrojami, a później stwierdzono ich funkcje

w OUN, tak też wydaje się być z chemokinami. Pierwsze dane o ich występowaniu i funkcjach w OUN, a w szczególności interakcji w kontakcie neuron mikroglej wnoszą, że temat, który obrała doktorantka jest w pełni uzasadniony tym bardziej, że rola cząstek CD200/CD200R oraz CX3CL1/CX3CR1 w patogenezie schizofrenii jest prawie zupełnie nieznaną.

We wstępie Pani mgr. Chamera przedstawiła w sposób zwięzły aktualną wiedzę dotyczącą roli interakcji pomiędzy neuronami a mikroglejem w szczególności wpływem regulacyjnym na funkcje i przeżywalność neuronów w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, a mianowicie współdziałania białek CD200/CD200R oraz CX3CL1/CX3CR1. Ta część wstępu pozwala na zrozumiałe skonstruowanie celu pracy doktorskiej. W dalszej części wstępu doktorantka w sposób wystarczający przedstawiła teorie próbujące opisać przyczyny schizofrenii tj. teorię neurorozwojową, teorię immunologiczną oraz teorię „dwóch uderzeń”.

Cel pracy polegał na próbie udowodnienia, że aktywacja układu odpornościowego w okresie prenatalnym prowadzi do zaburzeń biochemicznych w korze czołowej i hipokampie oraz zaburzeń behawioralnych w postnatalnym życiu potomstwa. W tym celu autorka zaplanowała dokonać obrazowania białek CD200/CD200R oraz CX3CL1/CX3CR1 w korze czołowej oraz wybranych regionach hipokampa; zbadać wpływ aktywacji układu odpornościowego na ekspresję wspomnianych wcześniej układów, a ponadto zbadać reaktywność mikrogleju w homogenatach kory czołowej i hipokampa u potomstwa; ocenić wpływ aktywacji układu odpornościowego na zaburzenia behawioralne u dorosłego potomstwa szczurów Wistar oraz poziomy białkowe wspomnianych wcześniej układów. W drugiej części badań doktorantka zbadała zachowanie w

kierunku podobieństwa do schizofrenii u potomstwa szczurów aktywowanych immunologicznie w okresie płodowym oraz zbadała wpływ drugiego uderzenia tj. wstrzyknięcia jednorazowego LPS szczurom aktywowanym immunologicznie w okresie prenatalnym oraz poziomy wspomnianych układów białkowych. Tematy zawarte w celu pracy zostały sformułowane prawidłowo budząc nadzieję na uzyskanie nowatorskich i interesujących wyników.

Pani mgr Katarzyna Chamera nie zdecydowała się na opisanie w pracy metodyki i wyników porzestając na materiałach zamieszczonych w publikacjach na podstawie których pracę przedstawiła, zatem recenzent poczuwa się do obowiązku poparcia pozytywnych opinii recenzentów zagranicznych, którzy recenzując do renomowanych zachodnich czasopism na pewno dokonali oceny w sposób bardzo skrupulatny.

Kolejną częścią opisu pracy jest dyskusja. Doktorantka podzieliła ją na wątki mające na celu udzielenie odpowiedzi na liczne cele zawarte w części cele i założenia pracy. Czyni to w sposób bardzo umiejętny pokazując własne osiągnięcia na tle wyników innych autorów.

Podsumowanie i wyniki – kolejna część pracy – została przedstawiona w sposób właściwy wyjaśniając jak dalece cele pracy zostały zrealizowane. Najbardziej cenne wyniki zdaniem recenzenta.

Biorąc pod uwagę niezwykle ważne zadanie komórek nieaktywowanego mikrogleju w okresie rozwoju układu nerwowego tj. umiejscawianie komórek nerwowych oraz ustawianie przy pomocy jednej lub kilku wypustek dendrytów w synapsy, aktywowanie mikrogleju w okresie prenatalnym powinno zaburzyć jego neurorozwojową rolę. Ten efekt został znakomicie potwierdzony uzyskując z jednej strony zaburzenia behawioralne, w części podobne do schizofrenicznych a

z drugiej zmiany w poziomach białek regulujących oddziaływanie pomiędzy neuronami a mikroglejem tj. białek CD200/CD200R oraz CX3CL1/CX3CR1 w korze czołowej oraz wybranych regionach hipokampa. Te wyniki potwierdzają obserwacje o zwiększonym odsetku chorych na schizofrenię pochodzących od matek będących w ciąży w czasie pandemii grypy. Kolejnym cennym wynikiem było stwierdzenie wystąpienie dwóch podpopulacji tj odpowiadających na zmniejszenie deficytu PPI bramkowania sensomotorycznego oraz nieodpowiadających wśród potomków szczurów pochodzących od matek aktywowanych immunologicznie w okresie prenatalnym, co upodabnia do wspomnianego fenomenu zachorowań na schizofrenię ale tylko niektórych potomków matek, które miały kontakt z wirusem grypy. Innym ważnym wątkiem jest udowodnienie uwrażliwienia potomstwa szczurów matek indukowanych immunologicznie na podanie stymulatora w życiu dorosłym co uzyskano obserwując zmniejszenie deficytu w podgrupie tzw. nieodpowiadających. Sugeruje to wytworzenie nieznanych trwałych mechanizmów warunkujących w dorosłości po zadziałaniu czynnika immunologicznego, a być może nawet ogólnie silnego stresora zaburzeń w zachowaniu na podobieństwo schizofrenii. Aby przybliżyć się do wyjaśnienia wspomnianych wyników autorka przeprowadziła szeroka analizę zmian w białkach CD200/CD200R oraz CX3CL1/CX3CR1 w korze czołowej oraz wybranych regionach hipokampa, cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, syntazy tlenku azotu, a ponadto dyskutowała również nad powiązaniem ich z katecholaminami. Szerokość badań zasługuje na dużą pochwałę ale i tak trudno powiązać ze sobą tak wiele czynników w jedną logiczną całość.

Podsumowując praca zawiera wiele cennych i nowatorskich wyników i oceniam ją bardzo wysoko. W związku z powyższym zwracam się z prośbą do Rady

Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie o dopuszczenie mgr Katarzyny Chamery do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto zwracam się z prośbą o **wyróżnienie ocenionej pracy**. Mgr Katarzyna Chamera wykazała się bowiem pracowitością, wielkimi umiejętnościami laboratoryjnymi, umiejętnością umieszczenia wyników w renomowanych czasopismach, szeroką wiedzą, która pozwoliła jej na połączenie w logiczną całość ogromnej liczby wyników. Przedstawione wyniki mają charakter nowatorski i mogą stanowić podstawę do prac prowadzących do lepszego poznania patogenezы schizofrenii, a w dalszym horyzoncie znalezieniu nowych miejsc docelowych do zwalczania tej choroby.

Kierownik Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

3 11 2020, Sosnowiec

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Jan Kowalski
prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski
