



Klinika Neurologii
Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8, tel./fax 22 326-58-15
Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. med. Andrzej Friedman
andrzej.friedman@wum.edu.pl



Recenzja pracy doktorskiej mgr. Tomasza Stępkowskiego

Modyfikowane komórki LUHMES w badaniach mitochondrialnych implikacji choroby Parkinsona:

analiza procesów dynamiki mitochondriów i efektów nadekspresji mitochondrialnej fosfatazy

PGAM5

Choroba Parkinsona stanowi istotne wyzwanie dla neurologów. Co prawda wiemy coraz więcej o jej możliwych przyczynach, umiemy coraz lepiej zmniejszać nasilenie jej objawów, jednak nadal nie jest znana przyczyna choroby. Biorąc pod uwagę częstość występowania choroby Parkinsona w populacji osób powyżej 65 roku życia (powyżej 2%) oraz pamiętając o nieuchronnym starzeniu się społeczeństw, prace eksperymentalne mające na celu poznanie mechanizmów destrukcji komórek istoty czarnej śródmózgowia, która powoduje objawy ruchowe choroby, ma ogromne znaczenie dla prób terapii. W światowej literaturze na temat patomechanizmów choroby Parkinsona istnieje wiele prac. Wpisanie do wyszukiwarki PubMed „mechanizmy choroby Parkinsona” otwiera ponad 14000 publikacji, natomiast wpisanie „mitochondria w chorobie Parkinsona” przywołuje ponad 3000 prac. Temat roli mitochondriów jest szczególnie eksplorowany w ostatnim okresie. Prace doktoranta wpisują się zatem w ten ciąg zainteresowań środowisk naukowych na całym świecie. Przedstawiona mi do recenzji pracy stanowi cykl 3 publikacji w wysokoimpaktowych pismach ułożonych w logicznym a zarazem chronologicznym porządku. W poprzedzającym publikację autoreferacie doktorant przedstawia w sposób bardzo klarowny podstawy teoretyczne przeprowadzonych badań eksperymentalnych. Materiał ten był podstawą do pierwszego opublikowanego artykułu, będącego pracą przeglądową. Artykuł ten “Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy and apoptosis” został opublikowany w renomowanym piśmie *Free radical biology & medicine*, którego 5-letni współczynnik

oddziaływania wynosi 5.98. W pracy tej niezależnie od przeglądu piśmiennictwa autor stawia tezę o istotnym znaczeniu białka PGAM5 w etiologii choroby Parkinsona. Należy podkreślić, że jest bardzo oryginalna hipoteza, rzadko prezentowana w publikacjach. Jak się jednak wydaje, może mieć istotne znaczenie dla rozumienia patomechanizmów destrukcji istoty czarnej w chorobie Parkinsona. Zagadnienie roli mitochondriów w patogenezie choroby było, co prawda, wielokrotnie prezentowane w literaturze, jednak sposób podejścia do tego przedstawiony przez doktoranta stanowi jego istotny wkład do nauki. Niewątpliwie mitochondria odgrywają bardzo istotną rolę w patogenezie choroby Parkinsona, należy jednak pamiętać o innych czynnikach patogenetycznych (przetwarty proces zapalny, czynniki toksyczne itp.). Nie bez znaczenia jest również i to, czy uszkodzenie mitochondriów jest pierwotnym czynnikiem powodującym chorobę, czy też jest wtórne do innych czynników.

Pozostałe dwie prace prezentowanego cyklu są pracami eksperymentalnymi. W badaniach tych doktorant używa modelu opartego na hodowli immortalizowanych komórek neuroblastycznych linii LUHMES. Stanowi to bardzo oryginalne podejście do zagadnienia i było stosunkowo rzadko używane w odniesieniu do choroby Parkinsona (wyszukiwarka PubMed) podaje jedynie 17 wyników dla takiego wyszukiwania.

W pierwszej z tych prac użyto znanego czynnika stosowanego w modelach zwierzęcych parkinsonizmu 6-OHDA, jednak tym razem w odniesieniu do hodowli komórkowej. W pracy tej stwierdzono istotne zmiany ekspresji genów związanych z regulacją procesów sygnalizacji synaptycznej oraz w genach regulujących metabolizm dopaminy w komórkach traktowanych 6-OHDA. Wydaje się, że jest to związane bezpośrednio z toksycznym działaniem 6-OHDA, podobnie zresztą jak stwierdzony ponad pięciokrotny wzrost ekspresji genu kodującego peptyd S100B. Wzrost poziomu peptydu S100B opisywano w praktycznie każdym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego, również w udarach (Kaca et al. 2010). Zatem najistotniejszym znaleziskiem tej pracy jest stwierdzenie wpływu 6-OHDA na szlaki przekazywania sygnałów w układzie dopaminergicznym. Pytanie, na ile pozwoli to na modyfikację aktualnej terapii choroby Parkinsona, pozostaje pytaniem otwartym.

W trzeciej pracy doktorant kontynuował doświadczenia z komórkami linii LUHMES traktowanymi tą samą toksyną 6-OHDA oraz innym związkiem toksycznym CCCP działającym bardziej bezpośrednio na mitochondria. W pracy tej wykazano, zresztą zgodnie z oczekiwaniami, że jedynie CCCP miał wpływ na prędkość ruchów mitochondriów.

Podsumowując te trzy prace, które stanowią podstawę do ubiegania się o stopień doktora należy podkreślić ich oryginalność. Sam fakt, że zostały one opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania (sumaryczny impact factor dla tych trzech publikacji wynosi 10,5), przy czym pierwsza z tych prac, opublikowana w Free Radical Biology and Medicine była w czołówce prac ściąganych z portalu wydawcy w latach 2011 i 2012 stanowi bardzo dobrą rekomendację dla doktoranta.

Należy też dodatkowo podkreślić, że dorobek naukowy doktoranta to 19 publikacji z listy filadelfijskiej z sumarycznym współczynnikiem oddziaływania 69, liczba cytowań to 732 (z wyłączeniem autocytowań) zaś indeks Hirscha dla publikacji doktoranta wynosi 7.

Zatem w mojej ocenie przedstawiony mi do recenzji dorobek naukowy mgr. Tomasza Stępkowskiego spełnia wszystkie kryteria konieczne dla uzyskania stopnia naukowego doktora. Biorąc pod uwagę istotny wkład prac doktoranta do nauki światowej, wnoszę równocześnie do Rady Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach wniosek o przyznanie doktoratu z wyróżnieniem.

KIEROWNIK KLINIKI NEUROLOGII
Wydział Nauki o Zdrowiu

prof. dr hab. n. med. Andrzej Friedman