



**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**  
**ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII STARZENIA I CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH**

Adres:  
ul. Długa 1/2  
61-848 POZNAŃ

prof. zw. dr hab. Krzysztof Książek  
tel.: 61 854 92 99  
fax: 61 854 90 86  
e-mail: [kksiazek@ump.edu.pl](mailto:kksiazek@ump.edu.pl)

Poznań, 21.08.2023

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Michała Czarnogórskiego, pt.: „Ageing of long-term allogenic hematopoietic cells recipients compared to their donors”**

Proces starzenia się dotyczy nas wszystkich, a jego demograficzne odbicie w postaci tzw. starzenia się społeczeństw jest kluczowym wyzwaniem współczesnej medycyny. W Polsce badania nad komórkowymi aspektami procesu starzenia, pomimo ich wagi, prowadzone są przez nieliczne zespoły. Z tego też względu, dołączenie do tego nurtu badań kolejnej grupy naukowców, w tym przypadku klinicystów, specjalizujących się w hematologii, odczytują z dużą satysfakcją.

Układ immunologiczny, pełniący kluczowe funkcje regulacyjne w organizmie człowieka jest relatywnie dobrze scharakteryzowany pod kątem zmian towarzyszących starzeniu. Odnosi się to zarówno do ogólnoustrojowego zjawiska immunostarzenia, jak i do pro-zapalnych zmian zachodzących lokalnie, w mikrośrodkowisku wielu tkanek. Pierwsze ze zjawisk, wywodzące się w głównej mierze z określonych anomalii w funkcjonowaniu limfocytów T, skutkuje zwiększoną podatnością osób starszych na rozwój i ciężki przebieg infekcji oraz wzmożoną częstotliwością procesów autoagresyjnych. Drugi z procesów współgra z patogenezą licznych chorób związanych z wiekiem, w szczególności choroby nowotworowej. W tym przypadku jednak, komponenta immunologiczna wywodząca się z dysfunkcji komórek układu odpornościowego odgrywa mniejszą rolę względem zmian fenotypowych związanych ze starzeniem komórkowym innych typów komórek somatycznych, szczególnie fibroblastów, nabłonków i śródbłonna naczyniowego.

W ostatnich latach proces starzenia komórkowego wiązany jest z coraz to większą liczbą nieprawidłowości w ustroju człowieka. Nie budzi zatem dziwienia, cel badań zaprezentowanych w rozprawie, obejmujący ocenę starzenia się komórek układu odpornościowego u biorców allogenicznych przeszczepów komórek progenitorowych.

Rozprawa doktorska Pana lek. Michała Czarnogórskiego składa się z cyklu 3. prac, spośród których dwie mają charakter eksperymentalny, a jedna jest pracą przeglądową. Oceniając te trzy publikacje w oczy rzuca się bardzo duża dysproporcja pomiędzy jakością pierwszej z nich (*Immunity & Ageing*, IF=9,701) a dwoma pozostałymi (periodyki bez IF). Pod względem formalnym nie jest to rzecz jasna żadne uchybienie, jednak pod kątem ogólnego odbioru rozprawy jako całości, pozostaje duży niedosyt.

W pierwszej publikacji Autorzy porównali immunofenotyp oraz długość telomerów w różnych populacjach limfocytów u dawców i biorców przeszczepu allogenicznego komórek progenitorowych. Wyniki odnieśli do wybranych cech osobniczych i statusu klinicznego biorców. Badania te pokazały, że biorcy przeszczepu komórek progenitorowych wykazują pewne cechy immunostarzenia, manifestujące się m.in. skróceniem telomerów w komórkach CD8+. Długość telomerów w tych komórkach była w odwrotnej zależności z wiekiem dawców

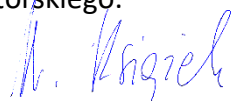
przeszczepu. Podobną korelację zaobserwowano pomiędzy liczbą podawanych komórek progenitorowych a średnią długością telomerów w komórkach CD8+. Limfocyty biorców cechowały się także mniejszym odsetkiem komórek CD4+, komórek naiwnych z tej frakcji, limfocytów B1 oraz zwiększonym odsetkiem komórek CD4+ efektorowych pamięci i limfocytów B2. U biorców o niskim ryzyku wystąpienia infekcji odnotowano także wzrost odsetka komórek NK.

W drugiej publikacji przeanalizowano profil produkcji cytokin prozapalnych u biorców przeszczepu komórek progenitorowych oraz u dawców. Wyniki nie wykazały istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w tym, uwzględniając ryzyko wystąpienia infekcji. Zważywszy na ten wynik, Autorzy pracy konkludują, że pierwotna hipoteza mówiąca o potencjalnym rozwoju zjawiska inflamm-ageing u biorców została zweryfikowana negatywnie.

Trzecia praca w cyklu jest publikacją przeglądową, opisującą różne aspekty wpływu stresu proliferacyjnego, występującego w warunkach fizjologicznych i jatrogennych, na funkcjonowanie układu odpornościowego. Szczególny akcent położono w tej pracy na proces starzenia. Publikacja ta stanowi teoretyczne podsumowanie wątków, poruszonych eksperymentalnie w publikacjach 1 i 2.

Ponieważ rozprawa doktorska Pana lek. Michała Czarnogórskiego składa się z trzech, recenzowanych publikacji oraz autorskiego komentarza, nie będę w niniejszej recenzji wcielał się w dodatkowego recenzenta opublikowanych już dzieł. Jednocześnie jednak, chciałbym poddać pewnej dyskusji i zachęcić Doktoranta do refleksji nad dwoma kwestiami natury merytorycznej. Szczególnie intryguje mnie jeden z wyników, pokazanych w pracy nr 1. Otóż Autorzy wykazali, że im więcej przeszczepiano komórek CD34+, tym krótsze były telomery w komórkach CD8+. Co istotne, to właśnie w tej populacji komórek, jako jedynej, odnotowano skrócenie telomerów względem komórek dawców. Autorzy tłumaczą to zjawisko dużym stresem proliferacyjnym, któremu ulegają te komórki krótko po transplantacji. W obliczu odwrotnej korelacji między liczbą komórek przeszczepianych a długością telomerów nie jestem pewien, czy ta argumentacja jest poprawna. Zazwyczaj jest bowiem tak, że im wyższa gęstość/liczba komórek, tym proliferacja jest spokojniejsza i trwa dłużej a telomery skracają się wolniej. W tym kontekście, samo pojęcie „stresu proliferacyjnego” jest dość mylące. Dla jednym bowiem, oznaczać ono będzie czasowe wyhamowanie proliferacji a dla drugich, przejściowy jej wzrost. Druga uwaga jest krótsza i dotyczy drugiej z prac. Otóż autorzy konkludują, po części słusznie, że analiza surowic u biorców komórek progenitorowych nie dowiodła rozwinięcia się fenotypu prozapalnego. W tym kontekście chcę jednak przypomnieć, że zjawisko inflamm-ageing, nie dotyczy tylko krwi obwodowej ale także poszczególnych tkanek, stąd definitywne rozstrzygnięcie tego problemu na tym etapie nie jest możliwe.

**Wniosek końcowy:** na podstawie wnikliwej lektury przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej Pana lek. Michała Czarnogórskiego stwierdzam, że praca ta wnosi określone wartości do współczesnej wiedzy o starzeniu się układu odpornościowego w kontekście medycyny klinicznej (hematologii). Spełnia tym samym wymagania stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.), w związku z czym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pana lek. Michała Czarnogórskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
Krzysztof Książek