

Warszawa 29.06.2020

Zakład Immunologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Jana Nielubowicza 5 (dawna Banacha 1A, budynek F), 02-097 Warszawa

R E C E N Z J A

Pracy doktorskiej mgr Marzeny Biernackiej zatytułowanej: „Oddziaływanie regulatorowych limfocytów T na komórki chłoniaków z komórek B”

Autorka podjęła się zagadnień związanych z funkcją limfocytów T wykazujących funkcje hamowania reaktywności immunologicznej. Zagadnienie to od początku wykrycia tych komórek stało się źródłem nieporozumień. Początkowo nazywano je supresorowymi limfocytami T i uważano, że są to limfocyty T $CD8^+$. Ponieważ przewidywano, że takie limfocyty mogą mieć upośledzoną funkcję lub zmniejszoną liczebność w chorobach autoimmunizacyjnych ukazało się szereg publikacji potwierdzających to przypuszczenie. Później okazało się jednak że limfocyty T hamujące funkcje immunologiczne to głównie limfocyty mające fenotyp T $CD4^+$, nazwano je limfocytami T regulatorowym (Treg), a limfocyty T $CD8^+$ mają dużo mniejsze znaczenie. Można tylko domniemać, że wspomniane powyżej publikacje były nierzetelne. Kolejne nieporozumienie powstało gdy uznano, że limfocyty T regulatorowe hamując reaktywność immunologiczną i obniżając odpowiedź przeciwnowotworową sprzyjają rozwojowi wszystkich nowotworów. To również okazało się nieprawdą, gdyż tak jak działają one supresyjnie na prawidłowe limfocyty tak również oddziaływać mogą na limfocyty transformowane nowotworowo w niektórych nowotworach wywodzących się z układu chłonnego. Podobnie korzystnie wpływają na wczesne etapy raka okrężnicy hamując reakcje zapalne biorące udział w inicjacji procesu nowotworowego w tym narządzie.

Wybór tematu niniejszej pracy doktorskiej mającej na celu zbadanie działania alogenicznych limfocytów T regulatorowych, izolowanych z krwi obwodowej, wzbogaconej w limfocyty Treg i namnożonych *in vitro*, na komórki chłoniaka wywodzącego się z

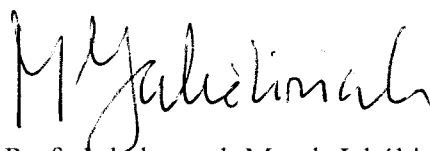
limfocytów B należy uznać za bardzo ważny ze względu na to, że wiele zagadnień związanych z tym tematem pozostaje niewyjaśniona, a wyjaśnienie ich może mieć znaczenie praktyczne. Metoda zastosowana do otrzymywania Tregs pozwoliła autorce na utrzymywanie relatywnie długo ich funkcji supresorowych. Omawiając we wstępie odpowiedź immunologiczną na nowotwory autorka zaznacza, że limfocyty Treg hamują odpowiedź przeciwnowotworową efektorowych limfocytów T na większość nowotworów niewywodzących się z układu chłonnego. Z tym stwierdzeniem należy polemizować, ponieważ hamują one dowolną odpowiedź immunologiczną, a ich korzystny wpływ na rokowanie w przypadkach niektórych nowotworów, na przykład chłoniaków, wynika raczej z ich bezpośredniego oddziaływania na limfocyty chłoniaka podobnie jak oddziałują one na prawidłowe limfocyty.

Otrzymane przez autorkę regulatorowe aktywowane limfocyty T hamowały proliferację dziewięciu spośród dziesięciu przebadanych linii chłoniaków z obwodowych limfocytów B. Działanie to zależało zarówno od oddziaływania bezpośredniego jak i za pośrednictwem czynników rozpuszczalnych. Tak otrzymane limfocyty T regulatorowe mogłyby być użyte w przypadku przeszczepiania komórek krwiotwórczych zarówno do bezpośredniego działania na komórki chłoniaka jak i mogłyby hamować reakcję przeszczepu przeciw gospodarzowi. W dyskusji autorka rzetelnie analizuje otrzymane wyniki w świetle obserwacji poczynionych przez innych autorów, cytując prace zarówno zgodne jak i niezgodne z jej obserwacjami. Na stronie 83 dyskusji pisze o ekspresji na limfocytach $CD4^+CD25^+$ molekuly adhezyjnej CD62L oraz integryny CD49d. Po pierwsze, zarówno CD62L czyli selektyna L (leukocytarna) jak i integryna to cząsteczki adhezyjne. Po drugie, nazywanie cząsteczki CD49d integryną nie jest ściśle ponieważ stanowi ona tylko łańcuch alfa 4 integryny VLA-4.

Zgodnie ze starą tradycją pisania recenzji, gdy recenzent nie ma poważnych zarzutów do ocenianej pracy, a żeby podkreślić, że uważnie ją przeczytał, wtedy „czepia się słówek”. W związku z tym polemizowałbym z nazywaniem limfocytów, które nie odpowiadały jeszcze na antygen naiwnymi bezpośrednio tłumacząc ich nazwę z języka angielskiego. Słowo: „naive” ma w języku angielskim trochę inne znaczenie niż w języku polskim. Według Webster's New Universal Dictionary of the English language „naive” znaczy: natural, inborn, foolishly simple, childish. Trudno natomiast nazywać te komórki dziecinnie głupimi, bo w spotkaniu z antygenem wykazują wielką roztropność.

Pracę doktorską mgr Marzeny Biernackiej zatytułowaną: „Oddziaływanie regulatorowych limfocytów T na komórki chłoniaków z komórek B” oceniam bardzo

pozytywnie ze względu na rzetelne jej wykonanie przy użyciu nowoczesnych technik badawczych, obszerny wstęp wykazujący głęboką wiedzę autorki jeżeli chodzi o badane zagadnienia, obszerną i krytyczną dyskusję otrzymanych wyników, a przede wszystkim na możliwość praktycznego wykorzystania poczynionych przez nią obserwacji w terapii chłoniaków. Dlatego też zwracam się do Rady Naukowej Centrum Onkologii –Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie mgr Marzeny Biernackiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego



Prof. dr hab. med. Marek Jakóbisiak