

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Opracowanie drobnocząsteczkowego inhibitora chitotriozydazy (CHIT1) oraz weryfikacja CHIT1 jako nowego celu terapeutycznego w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc” autorstwa mgr Barbary Dymek

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z dnia 8 grudnia 2022 zostałem wyznaczony do pełnienia obowiązków Recenzenta rozprawy doktorskiej pod tytułem „Opracowanie drobnocząsteczkowego inhibitora chitotriozydazy (CHIT1) oraz weryfikacja CHIT1 jako nowego celu terapeutycznego w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc” autorstwa mgr Barbary Dymek. Praca powstała w laboratoriach Molecule S.A. w ramach programu Doktorat Wdrożeniowy realizowanego w Studium Medycyny Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, pod kierunkiem Promotora prof. dr hab. med. Rafała Krenke i Promotora Pomocniczego Dr Karoliny Dzwonek.

INFORMACJE OGÓLNE

Rozprawa została przygotowana w formie cyklu trzech prac oryginalnych. Poprzedzona jest streszczeniami w języku polskim, angielskim i wykazem skrótów. We Wstępie Doktorantka wyczerpująco omówiła informacje dotyczące idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) i sarkoidozy, jednostek chorobowych, które wybrała jako przedmiot eksploracji, roli chitynaz w patogenezie włóknienia śródmiąższowego płuc, oraz inhibitorów chitynaz jako potencjalnych substancji terapeutycznych. Wyniki wszystkich przedstawionych prac podsumowano w osobnym rozdziale, po którym następują Wnioski.

Przedłożone w formie zbioru prace oryginalne zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu (łączny IF wynosi 17,272, punktacja MEiN 440 p.). Doktorantka jest drugim autorem w jednej pracy, drugim autorem z równoważnym autorstwem w drugiej pracy i pierwszym autorem w pracy trzeciej.

SZCZEGÓŁOWA ANALIZA ROZPRAWY

Choroby śródmiąższowe płuc to bardzo zróżnicowana grupa chorób. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują choroby śródmiąższowe o charakterze postępującego włóknienia. Przykładem takiej jednostki chorobowej jest idiopatyczne włóknienie płuc (IPF), charakteryzujące się złym rokowaniem (mediana przeżycia wg danych przed wprowadzeniem do powszechnego użycia leków antyfibrotycznych wynosiła około 3,5 roku). Inne postacie

włóknienia śródmiąższowego, takie jak zapalenie płuc z nadwrażliwości, choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej mogą przebiegać jako postępujące włóknienie śródmiąższowe, co wpływa negatywnie na odległe rokowanie. Sarkoidoza jest chorobą zapalną o względnie dobrym rokowaniu, ale w około 10% przypadków prowadzi również do nieodwracalnych zmian włóknistych w płucach, których konsekwencją jest inwalidztwo oddechowe, niewydolność oddychania i przedwczesny zgon. Nadzieją dla tych chorych są leki spowalniające proces włóknienia. Aktualnie dysponujemy dwiema substancjami terapeutycznymi, które poprzez hamowanie czynników wzrostu, przede wszystkim TGF-beta wywierają taki wpływ. Niestety, ich skuteczność można określić jako suboptymalną. Zarówno pirfenidon jak i nintedanib redukuje tempo progresji o około 50%, niezależnie od etiologii leżącej u podłoża włóknienia śródmiąższowego płuc. Dlatego od co najmniej dekady, w najlepszych laboratoriach na świecie kontynuowane są intensywne badania, których celem jest opracowanie doskonalszych form terapii.

Jednym z eksplorowanych szlaków molekularnych, prowadzących pośrednio do aktywacji TGF-beta i w konsekwencji niekontrolowanej produkcji i odkładania w śródmiąższu płuc kolagenu i remodelingu macierzy pozakomórkowej jest pobudzenie chitynaz, a w praktyce chitotriozydazy (CHIT1) i możliwości zahamowania tej ścieżki przez swoiste inhibitory. Hamowanie CHIT1 może stanowić potencjalne nowe podejście terapeutyczne w leczeniu wybranych śródmiąższowych chorób płuc.

Doktorantka znalazła się w elitarnym gronie naukowców, którzy zajmują się tym problemem. Zadanie badawcze, którego się podjęła wraz z zespołem to określenie roli chitotriozydazy w patogenezie włóknienia śródmiąższowego oraz ocena możliwości zastosowania inhibitora CHIT1 w terapii chorób śródmiąższowych.

W przedstawionej do recenzji rozprawie Doktorantka:

1. Potwierdziła istotną rolę chitynaz w patogenezie włóknienia śródmiąższowego o różnorodnej etiologii (IPF i sarkoidoza)
2. Brała udział w opracowaniu struktury inhibitora chitynaz i opisanu jego właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych
3. Zweryfikowała aktywność inhibitora CHIT1 *in vivo*, na modelach zwierzęcych

2

Klinika Pneumonologii
II Katedra Chorób Wewnętrznych
 Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jerzy Piotrowski

Ul. Kopcińskiego 22, 90 -153 Łódź
 Tel. 42 678 75 05; Fax. 42 678 21 29
www.umed.pl

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na znaczące podwyższenie aktywności i stężenia CHIT1 w surowicy i indukowanej płwocinie u chorych na IPF i sarkoidozę. Doktorantka wykazała, że Gen CHIT1 stanowi marker subpopulacji profibrotycznych makrofagów swoistych dla chorych na śródmiąższowe choroby płuc. Pacjentów z sarkoidozą charakteryzuje znacznie podwyższona aktywność chitynolityczna oraz stężenie CHIT1 w surowicy. Co więcej, zaobserwowano także silną ekspresję CHIT1 w patologicznych zmianach ziarniniakowych obecnych w preparatach biopsyjnych węzłów chłonnych śródpiersia i błony śluzowej oskrzeli. Zsyntetyzowany inhibitor OATD-01 jest nowym drobnocząsteczkowym inhibitorem CHIT1 o korzystnym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Doktorantka wykazała, że OATD-01 jest aktywny *in vitro* i wpływa na zmniejszenie sekrecji prozapalnych mediatorów przez makrofagi wyizolowane z BAL chorych na IPF i sarkoidozę. Autorka udowodniła również, że OATD-01 wykazuje także efekt terapeutyczny w mysich modelach włóknienia płuc i zapalenia ziarniniakowego, w których podanie inhibitora wpłynęło na ograniczenie włóknienia płuc oraz na zmniejszenie liczby patologicznych zmian w płucach.

UWAGI KRYTYCZNE

Nie mam żadnych uwag krytycznych.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Barbary Dymek stanowi niezwykle wartościowy wkład w dziedzinie badań nad patogenezą włóknienia śródmiąższowego. Efektem prowadzonych badań jest opracowanie nowej substancji o potencjale terapeutycznym. Przedstawione dane pozwalają już na planowanie badań klinicznych w specyficznych wskazaniach. Praca doktorska spełnia również wszystkie kryteria formalne rozprawy doktorskiej.

WNIOSEK

Recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Barbary Dymek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na niezwykle wysoki poziom merytoryczny oraz wysoki potencjał aplikacyjny wnoszę o wyróżnienie pracy.

Łódź, 12 lutego 2023

Prof. dr hab. med. Wojciech Piotrowski
Kierownik Kliniki Pneumonologii
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi