



Recenzja osiągnięcia naukowego
z tytułu

„Mechanizmy działania terapii stwardnienia rozsianego w modelu zwierzęcym”

oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. Kai Kasarelo

adiunkta w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

I. Informacje ogólne o Kandydatce

Dr Kaja Kasarelo jest absolwentką Wydziału Biologii, Uniwersytetu Warszawskiego, otrzymując w 2005r. tytuł licencjata, a w roku 2007 tytuł magistra. Droga naukowa Habilitantki miała swój początek w chwili podjęcia pracy w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, jako specjalista, a następnie studentka studiów doktoranckich.

W 2014r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna na podstawie rozprawy „Wpływ antygenów mieliny podawanych drogą pokarmową na zmiany neurologiczne i neuroimmunologiczne w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego.” (Promotor: prof. dr hab. Andrzej W. Lipkowski).

Po zakończeniu studiów doktoranckich została asystentem, a następnie adiunktem w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego.

II. Osiągnięcie naukowe dr Kai Kasarelo, będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe pod tytułem „Mechanizmy działania terapii stwardnienia rozsianego w modelu zwierzęcym” obejmuje 5 publikacji o łącznym IF=11.74 i 425 punktów MEiN.

Tematyka badawcza dr Kasarelo dotyczy zagadnień związanych z terapią stwardnienia rozsianego, który stanowi poważny problem kliniczny i wyzwanie dla badaczy poszukujących skutecznych metod leczenia tej choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Do badań nad opracowaniem nowych terapii SM wykorzystuje się najczęściej zwierzęcy model eksperymentalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (EAE). Wywołany

przez podanie antygenów mieliny oraz adjuwantu stan zapalny naśladuje stwardnienie rozsiane, co w pełni uzasadnia profil zaplanowanych i zrealizowanych przez Habilitantkę badań.

1. Pozycja

Pierwsza z cyklu przedstawionych do oceny publikacji dotyczy wpływu fumaranu dimetylu (DMF) o działaniu przeciwzapalnym na przebieg eksperymentalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego w fazie objawowej. Wykazane zmiany w stężeniach i ekspresji enzymu antyoksydacyjnego II fazy, jakim jest oksygenaza hemowa-1 (HO-1), która jest indukowana przez czynnik transkrypcyjny Nrf2 w następstwie działania DMF, wskazuje na aktywność tego związku we wczesnej fazie EAE. Uzasadnia to, w opinii Habilitantki, wczesne wprowadzanie i stałe podawanie DMF w terapii SM. *Folia Neuropathol.* 2017;55(4):325-332. doi: 10.5114/fnto.17.72394.

2. Pozycja

Kolejna pozycja na liście publikacji włączonych w skład osiągnięcia naukowego dr Kasarełło ma charakter poglądowy i obejmuje przegląd piśmiennictwa na temat działania leków stosowanych w terapii SM, zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków. Jest to cenne opracowanie dotyczące immunologicznych aspektów działania tych leków, prowadzących do ograniczenia autoreaktywnej czynności komórek efektorowych układu odpornościowego, odpowiedzialnych za przebieg SM. Szczególną rolę, jak podaje Habilitantka, w przypadku stosowania DMF oraz teriflomidu, odgrywa przesunięcie odpowiedzi limfocytów T w kierunku Th2, syntetyzujących i uwalniających cytokiny aktywujące limfocyty B do produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciw białkom mielinowym. Ważnym działaniem tych leków jest także zmniejszenie liczby limfocytów T, zwłaszcza TCD8+, limfocytów B oraz komórek dendrytycznych na drodze indukcji apoptozy w tych komórkach, a także hamowanie produkcji cytokin zapalnych. Podobnie działa alemtuzumab, który inicjuje także wzrost liczby limfocytów Treg. Podsumowując, efekt działania omawianych leków prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego w OUN i w następstwie ograniczenia postępu choroby, co potwierdza przydatność ich stosowania w terapii SM. *Pharmacol Rep.* 2017 Aug;69(4):702-708. doi: 10.1016/j.pharep.2017.02.017.

3. Pozycja

Zainteresowanie terapią SM skłoniło Habilitantkę do szczegółowego przeglądu piśmiennictwa na temat leczenia SM alemtuzumabem w kontekście pandemii COVID-19. Analizując szczegółowo mechanizm działania tego związku oraz dostępne dane na temat szczepień przeciw COVID-19 w przebiegu doświadczalnego modelu SM, dr Kasarełło

uzasadnia zalecany czas podania aletuzumabu po szczepieniu. *Immunotargets Ther.* 2021 Jul 7:10:237-246. doi: 10.2147/ITT.S240890.

4. Pozycja

Na szczególną uwagę zasługuje publikacja dotycząca metody leczenia SM z wykorzystaniem autologicznych komórek hematopoetycznych, po uprzednim zniszczeniu komórek układu odpornościowego przez zastosowanie chemioterapii z użyciem cyklofosfamid (Cy).

Istotnym osiągnięciem Habilitantki było wykazanie skuteczności schematu leczenia EAE obejmującego przeszczep autologicznych komórek macierzystych i podawanie Cy przed i dodatkowo, po raz pierwszy, po przeszczepieniu. Celem zastosowania dodatkowej małej dawki Cy było wyeliminowanie limfocytów autoreaktywnych, które mogą być obecne w przeszczepie komórek hematopoetycznych.

Zmodyfikowana przez dr Kasarełło terapia prowadziła do zmniejszenia objawów klinicznych, a w przedobjawowej fazie choroby opóźniła czas wystąpienia objawów. Ponadto, w fazie objawowej ograniczyła czas pojawienia się objawów.

Mechanizm korzystnego działania zastosowanego schematu terapii Habilitantka wyjaśnia na podstawie przeprowadzonych badań, które wykazały zmniejszenie nacieków zapalnych w obrębie rdzenia kręgowego. Udowodniona przez Habilitantkę efektywność zmodyfikowanej terapii w modelu zwierzęcym SM wskazuje na możliwość wykorzystania jej u pacjentów, zatem ma nie tylko poznawczy, ale przede wszystkim istotny aspekt praktyczny. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2021 Jun 28:69(1): 7. doi: 10.1007/s00005-021-0061-9-4.

5. Pozycja

Wykorzystując opracowany przez siebie nowy wariant terapii SM, dr Kasarełło zbadała mechanizm jej działania, oceniając zaangażowanie subpopulacji komórek mikrogleju o prozapalnym fenotypie M1 i przeciwzapalnym fenotypie M2 oraz poziom indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) i arginazy 1 (Arg1) w mózgu szczurów z wywołanym EAE.

Liczba komórek M1 w rdzeniu kręgowym i poziom indukowalnej syntazy tlenu azotu w mózgu były podobne w badanych grupach. Różnice zaobserwowano w liczbie komórek M2 i poziomach arginazy 1 (Arg1), które były obniżone u zwierząt z EAE, i zwiększone po leczeniu w fazie objawowej EAE oraz w fazie przedobjawowej, ale tylko w fazie potransplantacji cyklofosfamidowej. Analiza ekspresji genów w mózgu wykazała zmniejszoną ekspresję *iNOS* u zwierząt leczonych w fazie objawowej EAE i bez różnic w ekspresji *Arg1*. Wyniki wskazują, że leczenie stosowane u zwierząt z EAE wpływa na fenotyp mikrogleju, promując różnicowanie w kierunku przeciwzapalnych komórek M2.

Te obiecujące rezultaty stanowią istotne osiągnięcie Habilitantki potwierdzające, że stosowana terapia AHSCT po podaniu wysokiej dawki Cy i dodatkowej, niskiej dawki po przeszczepieniu, powodowała zwiększoną aktywność przeciwzapalną, związaną z różnicowaniem komórek mikrogleju w kierunku fenotypu M2, co w efekcie prowadziło do zmniejszenia objawów w doświadczalnym modelu SM. Według Autorki, efekt ten może być spowodowany bezpośrednim wpływem Cy na mikroglej lub pośrednio poprzez zmniejszenie infiltracji obwodowych komórek odpornościowych, co wpływa nie tylko na hamowanie stanu zapalnego, ale także na promowanie procesu naprawy. Wykazano bowiem, że komórki mikrogleju wpływają na oligodendrocyty, które są odpowiedzialne za remielinizację aksonów. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2023 Mar 24;71(1): 10. doi:10.1 007/s00005-023-00675-y.

Podsumowując osiągnięcie naukowe dr Kai Kasarełło należy podkreślić, że znakomicie opanowała ona trudną tematykę dotyczącą patomechanizmu i terapii SM. Z powodzeniem przeprowadziła eksperymenty na modelu doświadczalnym SM, stosując zmodyfikowany wariant terapii. Obiecujące wyniki wskazują na możliwość ich wykorzystania w leczeniu chorych na SM i mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych badań w tym zakresie.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka jest pierwszą autorką i autorką korespondencyjną wszystkich prac, wchodzących w skład osiągnięcia, co świadczy o Jej wiodącej roli w zespole realizującym zaplanowane badania i w powstawaniu publikacji.

III. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej.

Dr Kaja Kasarełło uczestniczyła w realizacji badań prowadzonych we współpracy z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi.

Współpraca krajowa:

1. Współpraca z zespołem naukowym prof. dr hab. Jacka Bardowskiego z Zakładu Biochemii Drobnoustrojów Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk dotyczyła indukcji tolerancji pokarmowej u szczurów z wywołanym modelem stwardnienia rozsianego. Uzyskane wyniki, wskazujące na zdolność do zmniejszania objawów EAE u zwierząt po podaniu rekombinowanych bakterii jelitowych *Lactococcus lactis*, jako źródło antygenów mielinowych, stanowiły część pracy doktorskiej.

Ponadto, efektem tej współpracy są dwie publikacje (*Med Sci Monit.* 2015;21:1587-97; *Folia Neuropathol.* 2016; 54(3):249-258) oraz dwa patenty (Krajowy: Patent nr. 217128. 2014. Urząd Patentowy RP; Europejski: EP2436693. 2016. European Patent).

W ramach współpracy z zespołem prof. dr hab. Jacka Bardowskiego uczestniczyła w projekcie w ramach programu PATENT PLUS, „Dofinansowanie procedury patentowej dla zgłoszenia dotyczącego wywoływania tolerancji na epitopy białek w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM)” . PATENT PLUS. symbol UDA-POIG.0 1.03.02-14-031/11-00.

2. Kolejna współpraca z zespołem naukowym profesora dr hab. Piotra Zielenkiewicza z Zakładu Bioinformatyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, dotyczyła badań nad wykorzystaniem miRNA172a wyizolowanego z kapusty (*Brassica oleracea*) w modelach zwierzęcych chorób zapalnych. Wyniki opublikowano we *Front Pharmacol.* 2022 Mar 24; 13:846830. doi: 10.3389/fphar.2022.846830.

Współpraca zagraniczna:

Dr Kaja Kasarełło uczestniczyła również w wielośrodkowych, międzynarodowych badaniach nad metodami naprawy uszkodzonej tkanki kostnej i chrzęstnej, z udziałem naukowców z Polski, Włoch i Norwegii. Wyniki opublikowano w *Biofabrication.* 2019 Jul 1;1 (4):0441 Ol. doi: 10.1088/1758—5090/ab2622.

IV. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze:

Tematyka pozostałych osiągnięć dr Kasarełło dotyczyła różnych zagadnień, m.in.:

1. Badania nad wpływem depresji matczynej, w trakcie ciąży i podczas laktacji, na potomstwo. Wykazano znaczenie chronicznego łagodnego stresu w zachowaniach depresyjnych, zmianach aktywności układu sercowo-naczyniowego i zmniejszeniu poziomu BDNF w mózgu, a także zaburzeniach neurorozwojowych potomstwa . Wyniki przedstawiono w formie 2 publikacji.
2. Ciekawym kierunkiem zainteresowań Habilitantki był związek między wcześniactwem, stanami zapalnymi jelit, zaburzeniami osi jelito-mózg i tkanki limfatycznej, co zaowocowało udziałem w publikacji 3 prac poglądowych.

3. Dr Kasarełło uczestniczyła także w badaniach dotyczących aktywności przeciwzapalnej i przeciwbólowej różnych związków chemicznych, których wyniki przedstawiono w 3 publikacjach.

Habilitationka jest również współautorką 2 monografii:

- Tymoteusz Żera, Kaja Kasarełło. Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego, S. 61-62, Hipertensjologia. 2015. *Medycyna Praktyczna, Kraków, ISBN: 978-83-7430-468-9.*
- Tymoteusz Żera, Kaja Kasarełło. Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego. S. 46- 44, Nadciśnienie tętnicze : patogeneza. prewencja, diagnostyka i leczenie. 2018. *Medycyna Praktyczna. Kraków. ISBN; 9788374305655.*

Dorobek naukowy dr Kai Kasarełło obejmuje także 21 komunikatów zjazdowych krajowych i zagranicznych, których jest autorką i współautorką.

V. Udział w projektach naukowych.

Habilitationka była kierownikiem i współwykonawcą wielu projektów o różnym profilu naukowo-badawczym:

2008 – 2010r. - „Wykorzystanie bakterii mlekowych jako bioreaktorów do syntezy neuropeptydów i wywoływania tolerancji pokarmowej u szczurów z EAE”.
Współwykonawca, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, symbol: N302 009 32/ 1139

2012 – 2015r. - „Dofinansowanie procedury patentowej dla zgłoszenia dotyczącego wywoływania tolerancji na epitopy białek w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM)”.
Współwykonawca, PATENT PLUS, symbol UDA-POIG.0 1.03.02-14-03 I/II-0033

2015r. - „Antyoksydacyjne działanie Fumaranu dimetylu w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego (EAE)”.
Kierownik merytoryczny projektu, wykonawca w ramach projektu młodego badacza, symbol: I MA/PM ii/j 5

2017r. - „Badania in vivo biodrukowanych rusztowań hydrożelowych do regeneracji chrząstki - opracowanie procedury wszczepiania rusztowań hybrydowych szczurom”.
Współwykonawca. Projekt współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju zgodnie z umową nr Pol-Nor/202 132/68/20 I 3, realizowany w ramach programu Polsko-Norweska współpraca badawcza.

2018r. - „Transplantacja komórek macierzystych krwiotwórczych w celu wytworzenia immunotolerancji przeszczepianego narządu u szczura, — analiza histopatologiczna przeszczepionego narządu”.

Kierownik merytoryczny projektu. Wykonawca w ramach projektu młodego badacza, symbol: I MA/PM I/18/18

2018 – 2019r. - „Wpływ cyklofosfamid i krwiotwórczych komórek macierzystych (odnowa układu białokrwinkowego) na aktywację i różnicowanie mikrogleju u szczurów z alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego” .

Kierownik. Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Miniatura 2. symbol: 201 8/02/X/NZS/0 1487

2018 – 2020r. - „Rozwój nowej skutecznej i wysoce specyficznej terapii nowotworów piersi o potencjalnie niskiej toksyczności w oparciu o opatentowaną platformę technologiczną D0847”.

Współwykonawca. Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój. nr umowy: POIR,0 1,01.01-00-I 645/15-00.

2019 – 2021r. „Nowe sfunkcjonalizowane biopolimery do zastosowań medycznych”.

Współwykonawca. Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach projektu Lider.

2019 – 2023r. „Technologia biorafinacji olejów roślinnych do wytwarzania zaawansowanych materiałów kompozytowych”.

Współwykonawca. Program finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju realizowany w ramach programu TECHMATSTRATEG, symbol: NCBR 174.

VI. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę:

Dr Kaja Kasarek jest zaangażowana w działalność dydaktyczną, m.in.:

1. Prowadzi zajęcia z przedmiotu Fizjologia z Patofizjologią dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziału English Division, Elektroradiologii i Audiofonologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
2. Jest koordynatorem przedmiotu „ Physiology with pathophysiology elements” w ramach 6-letniego programu dla studentów anglojęzycznych Wydziału English Division Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
3. Była promotorem pracy licencjackiej i promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim.
4. Recenzowała 2 prace licencjackie i 1 pracę magisterską.

5. Prowadzi zajęcia w ramach kursu Premed Biology Course organizowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, dla kandydatów na studia na Wydziale English Division.
6. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM.

VII. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Kaja Kasarełło od lat stale podnosi swoje kwalifikacje zawodowe, zdobywając doświadczenie w zakresie różnych metod badawczych, uczestnicząc w licznych kursach, szkoleniach i warsztatach.

Habilitantka uzyskała stypendium dla doktorantów Biocentrum Ochota, umożliwiające realizację własnego projektu badawczego, finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, symbol: UDA POKL.08.02.OI-14-041/09.

Dr Kasarełło otrzymała nagrodę dydaktyczną i naukową JM Rektora WUM.

Podsumowanie

Zarówno osiągnięcie naukowe, jak i pozostały dorobek naukowo-badawczy dr n.med. Kai Kasarełło w znacznym stopniu przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat stwardnienia rozsianego.

Należy podkreślić, że udowodnione przez Habilitantkę, na modelu doświadczalnym SM, korzystne efekty działania opracowanego wariantu terapii HSCT z zastosowaniem dodatkowej dawki Cy, wskazują na potencjalną możliwość jej wykorzystania w leczeniu chorych na SM. Cennym osiągnięciem jest też wyjaśnienie jednego z kluczowych mechanizmów działania tej terapii, wskazując na jej istotną rolę w promowaniu komórek mikrogleju o fenotypie M2.

Wyrazem uznania dla osiągnięć naukowych dr Kai Kasarełło było zaproszenie do pełnienia funkcji edytora gościnnego w *Journal of Visualized Experiments* oraz recenzji wielu prac naukowych zgłaszanych do publikacji w różnych czasopismach zagranicznych.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że osiągnięcia naukowe dr n.med. Kai Kasarello ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego odpowiadają wszystkim ustawowym, określonym w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 1668) wymaganiom stawianym kandydatom do tego stopnia naukowego.

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie dr n.med. Kai Kasarello stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.