



**prof. Andrzej Lange dr hab. n. med. FRCP (Londyn)**

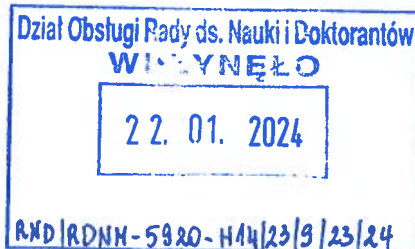
Laboratorium Immunologii Klinicznej

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

ul. Rudolfa Weigla 12

53-114 Wrocław

email: andrzej.lange@hirszfeld.pl



## OPINIA

### DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO

**DR N. MED. Kai Kasarełło**

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Pani dr Kai Kasarełło jest biologiem z zainteresowaniem biologią eksperymentalną. Zainteresowanie to ma szczególną motywację bo nie jest nią tylko badanie mechanizmów o podstawowym biologicznym znaczeniu – ale również badanie zachowania się szczególnie odporności na bodźce które mają potencjał tolerogenny lub ograniczający zapalenie. Jest to zbiór prac prowadzonych na rzecz rozpoznawania i leczenia choroby dokładnie stwardnienia rozsianego, służebna medycynie.

Doświadczenia prowadzone na zwierzętach ostatecznie służą człowiekowi, a nie tylko rozwijaniu wiedzy o podstawowym-abstrakcyjnym zastosowaniu. W tym stanie rzeczy zastanawia brak zaangażowania w prowadzone przez kol. Kasarełło prace badawcze placówek medyczno-klinicznych, bo przecież dla dobra tych placówek a ostatecznie chorych badania te są prowadzone. Mając to na względzie starania dr Kai Kasarełło o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne uważam za w pełni uzasadnione.

Odnośnie działalności edukacyjno wdrożeniowej dr Kai Kasarełło to brak jest interakcji z klinicznym segmentem badań naukowych w dziedzinie stwardnienia rozsianego. Habilitantka

porusza zagadnienia związane z praktyką medyczną na przykład wykorzystanie autologicznego przeszczepiania komórek szpikowych, bada mechanizm tego leczniczego postępowania uważa, że to jest współcześnie istotne postępowanie lecznicze, prowadzi badania nad optymalizacją tego postępowania. Brakuje tylko interakcji klinicznej – jak to się sprawdza.

Kol. Kai Kasarełło konsekwentnie zachęca medycynę kliniczną do zainteresowania się Jej pasją bo praca licencjacka, magisterska i także doktorska znajduje się w domenie zainteresowania klinicystów. Dotyczyły bowiem badania mechanizmów ograniczających zapalenie bezpośrednio jak i pośrednio przez działanie tolerogenne. Ta konsekwencja badawcza jest godna pochwały oddaje bowiem konsekwentne zainteresowanie Habilitantki i również przydaje zaufania do Jej pracy bo swoją wiedzę buduje na szeregu skutecznych prac znaczących Jej drogę rozwoju zawodowego.

Gro prac to prace po doktoracie a te stanowiące podstawę ubiegania się o stopień naukowy dra habilitowanego publikowane były w czasopiśmie ze skumulowanym wskaźnikiem oddziaływania nieco ponad 11 punktów przy czym skumulowany wskaźnik oddziaływania wszystkich prac sięga 100 i najwyższy jest w publikacjach wielośrodkowych. Aktywność publikacyjna widoczna jest po doktoracie, wiele prac jest wielośrodkowych i te cieszą się największym zainteresowaniem środowiska naukowego (cytowania). Świadczy to o pozycji Habilitantki która potrafi nawiązać kontakt z wieloma ośrodkami a Jej zaangażowanie doceniane jest przez współuczestników zespołów badawczych. Skutkuje to również zasługującą na uwagę ogólną liczbą cytowania która wynosi około 238. Ma to swoje znaczenie – jest kol. Kai Kasarełło autorem wartościowych opracowań.

Praca p. dr Kai Kasarełło *Effect of dimethyl fumarate on heme oxygenase-1 expression in experimental allergic encephalomyelitis in rats* opublikowana w *Folia Neurologica*.

Fumaran dimetylu stosowany jest w klinice człowieka w łuszczycy, co warte z tej pracy to stwierdzenie, że lek ten może być skuteczny jedynie we wczesnej fazie choroby tzn. wówczas kiedy nie rozwinęły się alternatywne, niszczące układ nerwowy, szlaki prozapalne. Wiemy to również z kliniki a mianowicie, że wraz z upływem czasu fazy remisyjne zanikają, choroba podtrzymuje swój bieg wykorzystując szereg alternatywnych możliwości reakcji prozapalnych. Praca ładna.

Kolejna praca to *Mechanism of action of newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. Pharmacol Rep. 2017*. Dobrze, że ta praca powstała, omówione zostały leki ograniczające zapalenie przez działanie antyoksydacyjnego i również lek o odmiennym mechanizmie działania, jest to przeciwciało monoklonalne unicestwiająca limfocyty CD52, stosowany w klinice człowieka od kilkunastu lat jest to Alemtuzumab – przeciwciało niszczące określone subpopulacje limfocytów – działanie immunosupresyjne. Dla mnie ta praca, dokumentująca osiągnięcia Habilitantki, wskazuje na Jej zaangażowanie w budowie relacji pomiędzy zakładami teoretycznymi i klinicznymi, jest to działanie godne pochwały.

W kolejnej pracy (*Anti-CD52 Therapy for Multiple Sclerosis: An Update in the COVID Era. Immunotargets Ther. 2021*) habilitantka zajęła się Alemtuzumabem ładnie podając wyniki danych doświadczalnych, ale również wykazała się wrażliwością kliniczną ostrzegając o następstwie tej wywołanej monoklonalnym przeciwciał immunosupresji na sprawność odporności jako takiej również poszczepiennej.

Kolejna praca zatytułowana *Post Transplantation Cyclophosphamide Improves Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Animal Model Multiple Sclerosis (Arch Immunol and Exp Therapy)* wskazuje na otwartość Habilitantki na zaangażowaniu się w badaniach służebnych odpowiadających na potrzeby klinicystów. Wykazała w badaniu z wykorzystaniem modelu zwierzęcego, że kontynuacja immunosupresji, zainicjowanej uwarunkowaniem przeszczepienia, stanowić może o powodzeniu przeprowadzonego leczenia. Wykazała więc znaczenie uwarunkowania przeszczepienia, ale przede wszystkim, co jest najbardziej wartościowe, ciągłości immunosupresji po transplantacji w optymalizacji efektu autologicznego przeszczepienia szpiku w stwardnieniu rozsianym. Jest to wartościowe opracowanie. Praca ta ma istotne znaczenie dydaktyczne, które powinno być odebrane i wzięte pod uwagę przez klinicystów. Dobre opracowanie. Co ważne obserwacje te ale również materiał badawczy tej pracy wykorzystana dr Kasarekto w kolejnym badaniu opublikowanym pod tytułem *Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-Transplantation Cyclophosphamide on the Microglia Phenotype in Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis (Arch Immunol Ther*

Exp, 2023 ). Badanie eleganckie. Autorzy skontrolowali się na badaniu mikrogleju, komórki czyszczące tkankę nerwową, fagocytujące uszkodzone neurony ale również mające istotne oddziaływanie prozapalnie produkując IL-6 i TNF = alpha. Działalność tych komórek jest kluczem do zrozumienia następstw uszkodzenia neuronów w procesie autoimmunizacji. Dobrze zrobiona praca a analiza immunofluorescencja pozwoliła na (1) zróżnicowania subpopulacji komórek mikrogleju na M1 (Iba1+/iNOS+) i M2 (Iba1+/Arg1+) i (2) ocenę znaczenia przewagi którejś z nich na przebieg choroby. Autorzy zgrabnie wypunktowali efektywność przeszczepienia kł. krwiotwórczych która to procedura powiązana z następowym podawaniem doświadczalnemu zwierzęciu cyklofosfamidę była korzystna co wiązało się z przewagą mikrogleju M. Dobra technologia . dobre rozumowanie, dobra praca doświadczalna, oby wykorzystana w kształceniu pracowników ochrony zdrowia.

Podsumowując wyrażam opinie, że kol. Kai Kasarełło jest utalentowanym eksperymentatorem a prace stanowiące podstawę procesu habilitacyjnego jak i te stanowiące o całokształcie dotychczasowego dorobku naukowego są wartościowe, dobrze wykonane. Dorobek tych prac to wykazanie, że :

1. Efektywność dwumetylo fumaryny w leczeniu stwardnienia rozsianego jest istotne w początkowej fazie choroby i efekt leczniczy związany jest z oddziaływaniem antyoksydacyjnym – bardzo dobre udokumentowane stwierdzenie, ważne naukowo i istotne klinicznie.
2. Badanie literaturowe nad Alemtuzumabem opublikowane w czasie pandemii Covid 19 miało swój wyraz praktyczny – ważny dla zdrowia i życia ludzi – związany z relacją pomiędzy immunosupresją a przebiegiem choroby a podatnością na infekcje i efektywnością szczepienną.
3. Prace nad mikroglejem wykazały , że faworyzowanie leczeniem przewagi określonej subpopulacji mikrogleju jest ważne dla osiągnięcia celu leczniczego i dało asumpt do lepszego zrozumienia patomechanizmu stwardnienia rozsianego.


Doceniam warsztat i konsekwencję badawczą kol. Kai Kasarełło i uważam, że te cechy w pełni uzasadniają mój wniosek o dopuszczenie kol. Kai Kasarełło do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Czynie to z tym większym przekonaniem, że Habilitantka ma zdolność

do współpracy z szeregiem placówek naukowych krajowych i zagranicznych co świadczy o Jej otwartej umysłowości i równie daje rangi prowadzonym badaniom, konfrontuje siebie z innymi i potrafi wykorzystać innych dla dobra swojej pracy.

Zaangażowana jest w dydaktyce i przez swoją konsekwencja badawczą może stanowić dobry wzór do naśladowania dla młodych adeptów medycyny.

Uważam, że spełnia oczekiwana podane w art. 219, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) i w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.

Wrocław 19-01-2024

  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lange  
specjalista: Hematologia, Immunologia kliniczna,  
Transplantologia kliniczna  
4054166

