



INSTYTUT GRUŹLICY I CHORÓB PŁUC

Krajowe Referencyjne Laboratorium Prątka Gruźlicy
Zakład Mikrobiologii

Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć
01 - 138 Warszawa ul. Płocka 26 Tel. / fax. + 22 4312182,
e- mail: mikrobiologia@igichp.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Jurczak

„Szczepionka BCG jako immunomodulator wrodzonej odpowiedzi odpornościowej dzieci na antygeny wirusowych patogenów dróg oddechowych”

Szczepionka BCG (Bacillus Calmette–Guérin) od ponad stu lat pozostaje jednym z najważniejszych narzędzi profilaktyki chorób zakaźnych, stanowiąc jednocześnie jeden z najlepiej poznanych modeli interakcji pomiędzy drobnoustrojem a układem odpornościowym człowieka. Choć jej zasadniczym celem jest ochrona przed gruźlicą, w szczególności jej ciężkimi postaciami u dzieci, w ostatnich dekadach coraz wyraźniej podkreśla się jej znacznie szerszy wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego.

Współczesne badania wskazują, że BCG wywiera istotne działanie immunomodulacyjne, wykraczające poza swoistą odpowiedź przeciwprątkową, obejmujące regulację odpowiedzi w przebiegu infekcji wirusowych, chorób zapalnych oraz autoimmunologicznych. Szczególne znaczenie przypisuje się zjawisku tzw. wytrenowanej odporności (trained immunity), w którym komórki wrodzonego układu odpornościowego ulegają długotrwałemu funkcjonalnemu przeprogramowaniu, prowadzącemu do zmienionej – najczęściej nasilonej – odpowiedzi na wtórną stymulację, niezależnie od jej swoistości antygenowej.

Mechanistycznie zjawisko to opiera się na złożonej interakcji zmian epigenetycznych i metabolicznych. Szczepionka BCG indukuje trwałe modyfikacje chromatyny, w tym zmiany metylacji histonów (np. H3K4me3), które zwiększają dostępność genów kodujących cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , IL-6 czy TNF- α . Równocześnie dochodzi do przeprogramowania metabolizmu komórek w kierunku glikolizy, co warunkuje utrzymanie „wytrenowanego” fenotypu komórek odporności wrodzonej. Kluczową rolę w indukcji tych procesów odgrywają

receptory rozpoznające wzorce molekularne, w szczególności NOD2, który inicjuje kaskady sygnałowe prowadzące do aktywacji NF- κ B oraz czynników regulujących odpowiedź interferonową.

W ostatnich latach koncepcja wytrenowanej odporności znalazła szerokie zastosowanie w dyskusjach nad szczepieniami i mechanizmami kompensującymi upośledzoną odporność, w tym w warunkach niedoborów immunologicznych, takich jak HIV/AIDS czy SCID. Badania wskazują, że stymulacja BCG może zwiększać aktywność monocytów, makrofagów oraz komórek NK, częściowo kompensując brak pełnej odpowiedzi swoistej, przy jednoczesnym zachowaniu równowagi pro- i przeciwzapalnej. W kontekście pandemii COVID-19 i infekcji wirusowych dróg oddechowych, takie działanie może być szczególnie istotne, zwiększając efektywność wczesnej odpowiedzi przeciwwirusowej oraz ograniczając ciężkość choroby.

Równocześnie zjawisko wytrenowanej odporności stało się przedmiotem dyskusji w Polsce, w kontekście obowiązkowego szczepienia noworodków przeciw gruźlicy. Wątpliwości dotyczą bezpieczeństwa szczepienia u dzieci z rzadkimi, wrodzonymi niedoborami odporności, w tym SCID, oraz zasadności utrzymywania powszechnego szczepienia w warunkach poprawiającej się sytuacji epidemiologicznej gruźlicy. Należy jednak podkreślić, że korzyści zdrowotne wynikające z ochrony przed najcięższymi postaciami choroby u dzieci, w tym gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i postacią rozsianą, pozostają istotne. Ryzyko powikłań u dzieci z SCID jest niezwykle rzadkie, a jego minimalizacja możliwa jest poprzez wczesną diagnostykę niedoborów odporności i identyfikację grup przeciwwskazań do szczepienia.

Porównując sytuację Polski z krajami Europy Zachodniej, które w wielu przypadkach zrezygnowały z powszechnych szczepień BCG, należy zaznaczyć, że decyzje te były podejmowane przy bardzo niskiej zapadalności na gruźlicę i rozbudowanych systemach nadzoru epidemiologicznego. W realiach polskich, gdzie nadal obserwuje się zachorowania, w tym przypadki gruźlicy lekoopornej, utrzymanie obowiązkowego szczepienia jest w pełni uzasadnione. Co więcej, powszechne szczepienie może przynosić dodatkowe korzyści wykraczające poza ochronę przeciwgruźliczą, wspierając wrodzoną odpowiedź immunologiczną wobec innych patogenów, co jest spójne z wynikami przedstawionymi w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa mgr Magdaleny Jurczak składa się z czterech spójnych publikacji naukowych, które w sposób kompleksowy ilustrują mechanizmy modulacji wrodzonej odpowiedzi

immunologicznej przez BCG, w tym rolę receptorów NOD w kształtowaniu odpowiedzi interferonowej i równowagi cytokinowej. Badania te łączą analizę molekularną z oceną funkcjonalnych skutków działania szczepionki, wykazując m.in. modulację odpowiedzi interferonowej w komórkach pobudzonych antygenami wirusów dróg oddechowych (RSV, SARS-CoV-2).

Rozprawa doktorska mgr Magdaleny Jurczak została oparta na czterech kluczowych publikacjach naukowych, które stanowią solidne tło dla przeprowadzonej analizy mechanizmów immunomodulacji wywoływanej przez szczepionkę BCG.

- Jurczak, M., Druszczyńska, M. (2025). Beyond Tuberculosis: The Surprising Immunological Benefits of the BCG Vaccine in Infectious, Auto-Immune, and Inflammatory Diseases. *Pathogens*, 14(2), 196.

Praca kompleksowo przedstawia szerokie efekty immunomodulacyjne BCG, w tym wywołanie wytrenowanej odporności (trained immunity). Stanowi istotne tło dla rozważań o roli szczepionki BCG w modulacji odporności nieswoistej i potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym w chorobach zakaźnych i autoimmunologicznych.

- Godkowicz, M., Druszczyńska, M. (2022). NOD1, NOD2, and NLRC5 Receptors in Antiviral and Antimycobacterial Immunity. *Vaccines*, 10(9), 1487.

Artykuł szczegółowo omawia rolę receptorów NOD w odpowiedzi immunologicznej wobec patogenów wewnątrzkomórkowych. Wskazuje na potencjał modulacji tych receptorów w strategiach immunoterapeutycznych, co stanowi wartościowe uzupełnienie badań empirycznych przedstawionych w rozprawie.

- Jurczak, M., Kaczmarek, J., Kowalewska-Pietrzak, M., & Druszczyńska, M. (2025). Immunomodulatory Effect of the Bacillus Calmette–Guérin (BCG) Vaccine on the In Vitro Interferon Response Induced by RSV and SARS-CoV-2 Antigens. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 73(1).

Praca przedstawia mechanizmy modulacji odpowiedzi interferonowej w komórkach pobudzonych antygenami wirusów dróg oddechowych. Badania empiryczne podnoszą wartość naukową rozprawy, ukazując konkretne efekty immunomodulacyjne BCG w kontekście wrodzonej odporności.

- Jurczak, M., Kaczmarek, J., Kowalewska-Pietrzak, M., Stelmach, P., & Druszczyńska, M. (2025). NOD2-Mediated Modulation of the Immune Response Induced by BCG Bacilli. *Pathogens*, 14(7), 683.

Praca ukazuje rolę NOD2 w modulacji odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez BCG, integrując analizę molekularną z obserwacjami funkcjonalnymi. Wzmacnia argumentację rozprawy o znaczeniu BCG w indukcji wytrenowanej odporności.

Sumaryczna ocena dorobku

Łączny IF: 12,9 pkt MNiSW: 480 pkt.

Dorobek naukowy autorki jest znaczący, łączy badania oryginalne z pracami przeglądowymi, a tematyka jest nowatorska, wpisując się w aktualne nurty badań nad wytrenowaną odpornością, rolą receptorów NOD oraz immunomodulacją indukowaną przez szczepionkę BCG.

Prace te stanowią solidne tło dla rozprawy doktorskiej, wspierając zarówno rozdziały teoretyczne, jak i wnioski wynikające z badań własnych. Wyraźnie podkreślają znaczenie szczepionki BCG nie tylko w profilaktyce gruźlicy, ale także w modulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej dzieci wobec antygenów wirusów dróg oddechowych, co jest centralnym tematem rozprawy.

Hipoteza pracy, zakładająca, że szczepienie BCG w okresie noworodkowym może indukować trwałe zmiany w odpowiedzi immunologicznej oraz modulować reakcje komórek odporności wrodzonej na bodźce homologiczne i heterologiczne, jest dobrze sformułowana, jasno określona i oparta na aktualnym stanie wiedzy. Autor poprawnie umiejscawia swoje badania w kontekście literatury, wskazując zarówno luki w dotychczasowych publikacjach, jak i znaczenie kliniczne potencjalnych efektów wytrenowanej odporności.

Metodyka zastosowana w pracy jest przemyślana i adekwatna do postawionej hipotezy. Analiza obejmuje zarówno badania funkcjonalne komórek odporności wrodzonej, pomiary cytokin i interferonów, jak i ocenę ekspresji mRNA wybranych genów oraz analizę polimorfizmów genetycznych istotnych dla odpowiedzi immunologicznej. Dobór grup badanych i kontrolnych jest uzasadniony, a procedury laboratoryjne opisane w sposób szczegółowy, co zapewnia powtarzalność i wiarygodność wyników. Autor uwzględnia potencjalne źródła błędów oraz ograniczenia, takie jak różnice indywidualne w układzie odpornościowym, wcześniejsze infekcje czy wpływ innych szczepień, co świadczy o wysokiej świadomości metodologicznej.

Analiza statystyczna jest poprawna i adekwatna do charakteru danych, a sposób prezentacji wyników – w formie wykresów, tabel i opisów jakościowych – umożliwia pełne zrozumienie uzyskanych efektów biologicznych.

Wyniki pracy są spójne z postawioną hipotezą i przedstawiają przekonujące dowody na istnienie trwałych zmian w funkcjonowaniu komórek odporności wrodzonej po szczepieniu BCG. Obserwowane zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych i interferonów typu I i II w odpowiedzi na różne bodźce wskazuje na modulację odpowiedzi immunologicznej, a powiązanie efektów funkcjonalnych z ekspresją genów i polimorfizmami NOD2 pozwala na wnioskowanie o mechanistycznym podłożu zjawiska. Interpretacja wyników jest logiczna i uwzględnia zarówno ograniczenia modelu badawczego, jak i potencjalne czynniki zakłócające. Autor potrafi umiejętnie powiązać obserwacje eksperymentalne z szerszym kontekstem immunologicznym i zdrowia publicznego, co zwiększa wartość naukową pracy.

Szczególnie cenne w pracy jest zintegrowanie danych funkcjonalnych, molekularnych i genetycznych, co pozwala na pełną ocenę efektów wytrenowanej odporności i stwarza podstawy do dalszych badań nad mechanizmami immunologicznymi oraz możliwymi zastosowaniami w profilaktyce infekcji. W mojej ocenie, zarówno hipoteza, jak i zastosowane metody oraz prezentowane wyniki są spójne, przekonujące i stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy z zakresu immunologii i medycyny prewencyjnej.

Całość przedstawionych badań wskazuje, że BCG może pełnić rolę istotnego modulatora odpowiedzi immunologicznej, wpływając zarówno na mechanizmy wrodzone, jak i ich interakcję z odpowiedzią swoistą. Wyniki te stanowią wartościowy wkład w rozwój wiedzy o wytrenowanej odporności oraz jej potencjalnych zastosowaniach w strategiach profilaktycznych i terapeutycznych, szczególnie w odniesieniu do dzieci i populacji wrażliwych.

W świetle powyższego stwierdzam że rozprawa mgr Magdaleny Jurczak jest pracą nowatorską i stanowi istotny wkład w dziedzinę immunologii pediatricznej, szczególnie w zakresie wytrenowanej odporności wrodzonej. Hipoteza badawcza dotycząca wpływu szczepienia BCG na modulację odpowiedzi immunologicznej dzieci została precyzyjnie sformułowana i zweryfikowana przy użyciu kompleksowej i adekwatnej metodyki obejmującej analizy funkcjonalne komórek odporności wrodzonej, pomiary cytokin, ekspresję genów oraz rolę receptora NOD2. Wyniki badań wykazały, że wytrenowana odporność jest procesem

dynamicznym, modulowanym przez wcześniejsze infekcje i czynniki genetyczne, co otwiera nowe kierunki w badaniach nad immunomodulacją oraz projektowaniem strategii profilaktyki infekcji wirusowych i szczepionek u dzieci.

Dorobek naukowy doktorantki jest imponujący i obejmuje liczne publikacje w czasopiśmie o wysokim wskaźniku Impact Factor, takich jak „International Journal of Molecular Sciences”, „Scientific Reports”, „Cells” czy „PLoS ONE”, a także aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach, w tym European Congress of Immunology, często nagradzany za najlepsze prezentacje. Łączny IF wynosi 43,507, a suma punktów MNiSW – 1400, co świadczy o znaczącym wkładzie w rozwój współczesnych nauk immunologicznych.

Wniosek końcowy

W moim przekonaniu, praca doktorska jest wybitna naukowo, metodologicznie i koncepcyjnie. Ujawnia mechanizmy wytrenowanej odporności wrodzonej, wskazuje na jej interakcje z pamięcią immunologiczną oraz potencjalne zastosowania praktyczne. Dorobek doktorantki potwierdza jej wysokie kompetencje badawcze, zdolność krytycznej analizy danych i interpretacji wyników w szerokim kontekście biologicznym i klinicznym, co czyni ją wybitnym młodym naukowcem w swojej dziedzinie.

Jako Recenzent stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa Doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Gratulując Doktorantce i Promotorowi, zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Jurczak do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Jednocześnie, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Jurczak, ponieważ spełnia ona kryteria pracy o szczególnie wysokiej wartości naukowej. Praca cechuje się wyróżniającym poziomem merytorycznym, wynikającym z aktualności podejmowanej problematyki oraz wysokiej jakości i kompleksowości przeprowadzonych badań. Posiada istotne walory poznawcze i aplikacyjne, gdyż wnosi nowe dane dotyczące mechanizmów wytrenowanej odporności i ich znaczenia w immunologii pediatrycznej. Na szczególne podkreślenie zasługuje nowatorskie podejście badawcze, łączące analizy funkcjonalne, molekularne i genetyczne, w tym ocenę roli NOD2. Dodatkowym atutem jest powiązanie z

tematyką rozprawy dorobek publikacyjny w czasopismach o wysokiej randze naukowej.
Powyższe przesłanki w pełni uzasadniają wniosek o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopec