

Wroc 12.08.2022
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	12-08-2022
L. dz. RN-BM/	1285

Ocena Rozprawy Doktorskiej

Mgr biologii DRIES VAN ELST

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej

UNIwersytet Medyczny im. PIASTÓW ŚLĄSKICH we WROCŁAWIU

**BADANIA MECHANIZMÓW ENDOTYPU ASTMY ZWIĄZNEGO Z ZESPOŁEM
METABOLICZNYM – WPŁYW HORMONÓW NA FUNKCJE KOMÓREK MIĘŚNI
GŁADKICH OSKRZELI**

**MECHANISMS OF ASTHMA ENDOTYPE ASSOCIATED WITH THE METABOLIC
SYNDROME – THE EFFECTS OF HORMONE STIMULATION ON THE BRONCHIAL
SMOOTH MUSCLE CELLS**

Rozprawa doktorska Promotor pracy: **Prof. dr hab. Marek Jutel**

Promotor pomocniczy : **Dr Magdalena Zemelka-Wiącek**

Przedstawiona do mojej recenzji rozprawa doktorska dotyczy niezwykle interesującego problemu naukowo-badawczego, jakim jest ocena wpływu hormonów na zróżnicowane funkcje komórek mięśni gładkich oskrzeli, na płaszczyźnie badania mechanizmów endotypu astmy przebiegającej wraz z objawami zespołu metabolicznego.

Zatem Doktorant podjął się niezwykle ciekawego i złożonego aspektu naukowo-klinicznego dotyczącego bardzo trudnej sub-populacji chorych na astmę.

Chciała bym na wstępie podkreślić szczególną wartość projektu badawczego zrealizowanego przez doktoranta , jaką jest jej międzynarodowy charakter. Świadczy to o umiejętności współpracy doktoranta z wieloma ośrodkami uniwersyteckimi i koordynacji prowadzonych tam badań, co jak wiadomo nie jest zadaniem łatwym i z całą pewnością wymagało od doktoranta ogromnego zaangażowania oraz szczególnej staranności w zaprojektowaniu poszczególnych etapów prowadzonych badań. Projekt naukowo-badawczy będący podstawą rozprawy doktorskiej został przeprowadzony w kooperacji pomiędzy Zakładem Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research oraz Kliniki Otolaryngologii Szpitala Uniwersyteckiego w Ghent. Jest to moim zdaniem bardzo ważny element w globalnej ocenie wartości pracy doktoranta między innymi w odniesieniu do przyszłej jego działalności naukowej.

Rozprawa doktorska podzielona została zgodnie z obowiązującymi zasadami na poszczególne części przedstawione w spisie treści, liczy 120 stron , zawiera wykaz skrótów zastosowanych w treści rozprawy, opracowany w bardzo interesujący sposób wstęp stanowiący świetne uzasadnienie tematyki podjętych badań naukowych, oraz streszczenie w języku polskim i angielskim . Starannie przygotowane ryciny w liczbie 49 oraz 5 tabel, stanowią świetne, graficzne uzupełnienie treści wstępu, jak też przejrzyste udokumentowanie uzyskanych w projekcie badawczym wyników.

W rozprawie zawarto 311 pozycji piśmienniczych , które stanowiły zarówno poparcie tez badawczych opracowanych przez doktoranta, jak też podstawę przeprowadzonej dyskusji uzyskanych wyników , na tle opinii innych grup naukowo-badawczych w zakresie tematyki zawartej w rozprawie doktorskiej.

Treść przedstawiona w części „**Wstęp**” jest moim zdaniem warta niezależnego opublikowania w formie pracy pogładowej, gdyż w bardzo jasny, logiczny oraz ciekawy sposób przedstawiono w niej praktycznie wszystkie ważne elementy teoretyczne dotyczące podjętej tematyki badawczej. Natomiast świetnie opracowanie grafiki rycin podwyższa w istotnym stopniu wartość przedstawionej treści.

Doktorant opisał w rozdziale tym zarówno sam proces rozwoju i przebiegu alergicznego stanu zapalnego , przegląd i systematykę alergicznych chorób zapalnych, z uwzględnieniem danych epidemiologicznych, jak również proces rozwoju uczulenia, immuno-tolerancji, reakcji nadwrażliwości, oraz odpowiedzi Th2-zależnych. Z klinicznego punktu widzenia jest to bardzo cenny fragment wstępu, gdyż niejednokrotnie spotykam się z brakiem

zrozumienia różnic pomiędzy fenomenem samego uczulenia, reakcją alergiczną związaną z uczuleniem oraz chorobą klasyfikowaną jako alergiczną, a nie zawsze przebiegającą z ewidentnie udokumentowanym uczuleniem w odniesieniu do alergenów środowiskowych. Przedstawiona dodatkowo w formie tabelarycznym (Tabela 1.) najnowsza klasyfikacja chorób alergicznym oraz wynikających z nadwrażliwości jest idealnym podsumowaniem aktualnej wiedzy we wspomnianym zakresie.

Następnie doktorant skoncentrował się na tematyce dotyczącej astmy, przedstawiając najnowsze dane w zakresie aspektów klinicznych, immunologicznych oraz terapeutycznych tego schorzenia. Opisał też w bardzo szerokim zakresie same komórki mięśni gładkich oraz ich charakterystykę w przypadku chorych na astmę, przechodząc następnie do problemu zespołu metabolicznego oraz otyłości. W zakresie tej tematyki przedstawił najważniejsze informacje dotyczące zarówno epidemiologii, jak również patofizjologii zespołu metabolicznego oraz otyłości.

Szczególnie ciekawą część wstępu stanowił opis związku pomiędzy alergicznym stanem zapalnym, astmą oraz nadwagą. W odniesieniu do tego aspektu doktorant przedstawił w odpowiednich pod-rozdziałach charakterystykę kolejno : Leptyny, Il-6 , TNF oraz IL-17.

Jak już wspomniałam , całość rozdziału „Wstęp” stanowi moim zdaniem znakomite wprowadzenie do tematyki objętej badaniami własnymi przeprowadzonymi przez doktoranta. Rozdział ten opracowany został w sposób wzorowy i zawiera bardzo aktualną wiedzę wskazując na świetne zorientowanie doktoranta w obszarze alergicznym , zapalnych procesów immunologicznych , jak również zespołu matabolicznego oraz nadwagi.

Cel pracy oraz uzasadnienie podjęcia badań w określonym w tytule rozprawy doktorskiej zakresie tematycznej przedstawione zostały w bardzo logiczny i klarowny sposób i nie budzą jakichkolwiek zastrzeżeń.

Precyzyjnie określony cel i założenia pracy dotyczyły :

- ustalenia wpływu leptyny oraz insuliny na regulację odpowiedzi immunologicznej w astmie,
- działania wspomnianych hormonów na komórki mięśni gładkie oskrzeli (ang. *human bronchial smooth muscle cells (HBSMCs)*).
- natomiast biorąc pod uwagę fakt, że komórki mięśni gładkich zlokalizowane w obrębie dróg oddechowych odgrywają kluczową rolę w rozwoju nagłych zaostrzeń objawów astmy , oraz zaangażowane są w rozwoju najpoważniejszych powikłań w przebiegu choroby, czyli przebudowy struktury dróg oddechowych , podjęcie tematyki w zakresie projektu badawczego doktoranta nie budzi najmniejszych wątpliwości.

Doktorant określił **cztery podstawowe hipotezy**, stanowiące cel badawczy jakiego się podjął w swojej rozprawie doktorskiej , i moim zdaniem świadczą one o niezwykle wysokim poziomie naukowo-badawczym projektu, o ambitnych założeniach wymagających zastosowania wysoce wysublimowanych metod badawczych.

W rozdziale : „ Materiał i metodyka” doktorant przedstawił szczegółowe informacje dotyczące warsztatu badawczego, określając metodologie zastosowane w poszczególnych etapach prowadzonych badań. Warsztat badawczy, którym posłużył się doktorant, będący na niezwykle wysokim,

rzadko spotykanym zresztą poziome w projektach naukowych w zakresie rozpraw doktorskich stanowi jeden z wielu elementów charakteryzujących niezwykłą wartość tej konkretnej pracy doktorskiej.

Wszystkie procedury naukowo-badawcze opisane zostały we wzorowy sposób, nie budzący żadnych zastrzeżeń.

Następnie doktorant przedstawił opis statystycznej analizy uzyskanych w projekcie badawczym wyników. Dobór testów oraz metodologia oceny statystycznej wyników zostały odpowiednio dobrane do charakterystyki uzyskanych danych.

W rozdziale „Wyniki” doktorant przedstawił uzyskane w projekcie badawczym dane w sposób niezwykle systematyczny, ułatwiając tym samym czytelnikowi ich wstępną analizę . W niektórych podrozdziałach przedstawione wyniki zostały podsumowane krótkim wnioskiem, , i w ten sposób już na tym poziomie rozprawy doktorskiej uwaga czytelnika została skierowana na wstępnie przeanalizowane dane oraz wynikające z nich wnioski naukowe. Ryciny zamieszczone w rozdziale „Wyniki” w graficzny sposób ułatwiały zapoznanie się z niezwykle szerokim zakresem uzyskanych informacji i osobiście jestem pod wrażeniem sumienności, dojrzałości naukowej doktoranta oraz rzadko spotykanej umiejętności idealnego opracowania i zaprezentowania wyników badań własnych.

Najistotniejsze moim zdaniem wyniki uzyskane przez badacza to :

- Stymulacja HBSCMs zarówno leptyną jak i insuliną doprowadziła do zmniejszenia ekspresji genów dla receptora histaminy 1, receptora IL-13 oraz receptora glikokortykoidowego NRC31.

- Ekspozycja HBSMCs na rosnące stężenie insuliny spowodowała stopniowy wzrost ekspresji genu dla czynnika wzrostu fibroblastów.
- Stymulacja leptyną oraz insuliną ograniczyła produkcję IL-6 oraz IL-8 przez HBSMCs.
- Stymulacja IL-4 oraz IFN- γ doprowadziła do zwiększenia produkcji IL-6 oraz zmniejszenia produkcji IL-8 przez HBSMCs, niezależnie od jednoczesnej stymulacji leptyną i insuliną.

Następnie doktorant podsumował wszystkie uzyskane wyniki badań własnych w ośmiu punktach, co stanowiło klarowne ich podsumowanie oraz idealnie wprowadzało czytelnika do kolejnego rozdziału rozprawy doktorskiej, jaką była oczywiście „**Dyskusja**”.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorant przedstawił w wymaganym do przeprowadzenia analizy wyników i wnioskowania zakresie problematykę poruszoną w swojej rozprawie doktorskiej. Odnosząc się następnie do uzyskanych wyników badań własnych, autor rozprawy ponownie zaakcentował uzasadnienie swoich hipotez naukowo-badawczych. W rozdziale tym doktorant poddał krytycznej ocenie wyniki swoich badań w konfrontacji z najaktualniejszym piśmiennictwem światowym dotyczącym poruszonej problematyki w recenzowanej przeze mnie rozprawie doktorskiej. Rozdział ten, podobnie jak wszystkie pozostałe, został napisany wzorowo i świadczy o świetnym rozeznaniu doktoranta w aktualnym piśmiennictwie i dostępnej wiedzy w zakresie przedmiotu podjętego w ramach jego projektu badawczego. Swoboda przeprowadzonej dyskusji, jej wartość merytoryczna, naukowa, jak też sam styl prowadzonej argumentacji świadczy o ogromnym doświadczeniu i talencie naukowo-

badawczym doktoranta oraz wskazuje moim zdaniem na wielkie możliwości dalszego rozwoju naukowego pana mgr biologii **DRIES VAN ELST**.

Rozdział „Wnioski”, zawiera 7 najważniejszych obserwacji poczynionych przez doktoranta , które zostały przedstawione w jasno określonych punktach.

Natomiast w mojej recenzji rozprawy doktorskiej , w celu uniknięcia niepotrzebnych powtórzeń zamieszczę jedynie krótkie ich podsumowanie, a mianowicie :

Stymulacja komórek mięśni gładkich oskrzeli leptyną oraz insuliną powoduje zmiany w ekspresji genów dla receptorów immunologicznych oraz produkcji mediatorów stanu zapalnego.

W fizjologicznych stężeniach leptyna i insulina wykazują działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych; podczas gdy w stężeniach przekraczających zakresy uznawane za fizjologiczne efekt ten zanika

Pragnę podkreślić , że zawarte we wnioskach wszystkie istotne spostrzeżenia doktoranta w pełni odzwierciedlają zamierzenia przedstawione jako cele rozprawy doktorskiej.

Za szczególne zalety ocenianej Rozprawy Doktorskiej uznaję :

Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu rozprawy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze jak i praktyczne.

Autor wykazał się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością już na etapie planowania badania zwłaszcza w odniesieniu do metodologii badawczej i dostępności wymaganego warsztatu naukowo-badawczego. W tym na uwagę zasługuje , wspomniana już wcześniej umiejętność zaplanowania poszczególnych etapów badań prowadzonych w kilku międzynarodowych ośrodkach uniwersyteckich.

Uzyskanie niezwykle ciekawych i bardzo wartościowych wyników stanowiących uzupełnienie wiedzy w zakresie mechanizmów leżących u podłoża rozwoju zaostrzeń w przebiegu astmy w wybranej populacji pacjentów. Ma to oczywiste przełożenie na możliwości modyfikacji leczenia w analizowanej sub-populacji chorych na astmę.

Mam nadzieję że praca ta stanowi początek dalszych badań w tym niezwykle ciekawym temacie. Wydaje się interesującym aspekt prze badanie populacji chorych na astmę, prezentujących dodatkowo objawy atopowego zapalenia skóry , u których rozpoznajemy zespół metaboliczny w zakresie poruszonym przez doktoranta w swojej pracy naukowo-badawczej.

W odniesieniu do uwag krytycznych z mojej strony poza drobnymi korektami edytorskimi/terminologicznymi typu glikokortykosteroidy w miejsce glukokortykosteroidy nie mam praktycznie żadnych zastrzeżeń .
Drobne usterki edytorskie z pewnością mogą być przeprowadzone już przed przygotowaniem pracy do ostatecznej publikacji.

Przeprowadzenie recenzji rozprawy doktorskiej mgr biologii DRIES VAN ELST było dla mnie wielką przyjemnością i niezwykle wysoko oceniam jej wartość naukową.

Samemu doktorantowi , po zapoznaniu się z treścią rozprawy wróżę wiele sukcesów na międzynarodowej arenie naukowej, a promotorowi panu prof. Markowi Jutelowi oraz pani promotor pomocniczej – pani dr Magdalenie Zemelka-Wiącek pragnę złożyć szczere gratulacje.

Podsumowując , jako recenzentka rozprawy doktorskiej pana mgr biologii DRIES VAN ELST mam przyjemność przedłożyć pani prof. dr hab. Agnieszce Hałoń, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu moją bardzo pozytywną opinię na temat niezwykle wysokiej wartości naukowo-badawczych rozprawy doktorskiej oraz implikacji klinicznych wyników uzyskanych przez Doktoranta.

Pragnę też zaznaczyć, że :

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018r. poz. 1668) ”.

Dodatkowo ze względu na szczególną wartość merytoryczną recenzowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej zarówno pod względem naukowo-poznawczym , jak też klinicznym , zwracam się do pani prof. dr hab. Agnieszce Hałoń, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o jej szczególne wyróżnienie.

3367169 Prof. dr hab. med. M. Czarnecka-Operacz
SPECJALISTA
dermatolog i wenerolog
ALERGOLOG
62-100 Szary, ul. Mialkowska 9

Prof. dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz