

Warszawa, 17 sierpnia 2023 roku

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Karoliny Dominiki Pieniawskiej-Śmiech pt. ” Ocena występowania autooprzeciwciał oraz przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności”

Recenzja została sporządzona w związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w dniu 15 czerwca 2023 roku.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska autorstwa Karoliny Dominiki Pieniawskiej- Śmiech stanowi cykl trzech prac pod wspólnym tytułem: ” Ocena występowania autooprzeciwciał oraz przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności”. Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Marek Jutel, a promotorem pomocniczym dr n.med. Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska.

Wrodzone błędy odporności (ang. *Inborn errors of immunity-IEI*) to stany chorobowe, związane z czynnościową niewydolnością układu immunologicznego, która prowadzi do niewystarczającej odpowiedzi na zakażenia, ale może również predysponować do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, autozapalnych, nowotworowych i alergicznych. Te

predyspozycje wynikają z zakłócenia równowagi odpowiedzi odpornościowej, która zależy zarówno od komórek efektorowych, jak i regulatorowych, a także od zaburzeń składu mikrobiomu. Ustalenie rozpoznania choroby alergicznej w IEI może być trudne, co wynika z wzajemnych powiązań mechanizmów leżących u podłoża reakcji alergicznych i zaburzonych mechanizmów prawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz z podobnego niekiedy obrazu klinicznego obu stanów.

Złożony obraz IEI powoduje, że postawienie właściwej diagnozy jest wyzwaniem dla lekarzy zwłaszcza, że poszczególne jednostki chorobowe należą do chorób rzadkich i ultraradkich,

Według klasyfikacji IUIS z 2022 poznano już 485 zaburzeń genetycznych powiązanych z IEI.

Ciekawym podejściem do IEI jest wskazanie powiązań tych chorób z alergią oraz autoimmunizacją.

W dostępnej literaturze medycznej szacuje się, że atopia dotyczy 10-15% wśród ogółu pacjentów z IEI, podwyższone stężenie IgE występuje u 18% chorych, a eozynofilia u 20% chorych.

Wybór tematu przez doktorantkę należy więc uznać za interesujący i mieszczący się w nurcie aktualnych poszukiwań diagnostyki i leczenia chorób rzadkich i ultraradkich.

Doktorantka przedłożyła do zaopiniowania trzy prace, opublikowane w recenzowanych czasopismach międzynarodowych:

- 1. Pieniawska-Śmiech, K.,** Lewandowicz-Uszyńska, A., Zemelka-Wiacek, M., & Jutel, M. (2022). Serum Allergen-Specific IgE among Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(4), 466. DOI:10.3390/children9040466
- 2. Pieniawska-Śmiech, K.,** Lewandowicz-Uszyńska, A., Zemelka-Wiacek, M., & Jutel, M. (2023). Assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies: a pilot study. *BMC Immunology*. DOI: 10.1186/s12865-023-00543-6
- 3. Pieniawska-Śmiech, K.,** Pasternak, G., Lewandowicz-Uszyńska, A., & Jutel, M. (2022). Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation. *Journal of clinical medicine*, 11(14), 4220. DOI:10.3390/jcm11144220

Grupę badaną we wszystkich analizach stanowili pacjenci ze zdiagnozowanymi pierwotnymi niedoborami odporności (PNO) w wieku 1-17 lat, będący pacjentami Oddziału Immunologii Klinicznej i Pediatrii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu w okresie od lipca 2020 do lutego 2021 roku.

Celem pracy nr 1 była ocena występowania swoistych przeciwciał IgE (sIgE) u pacjentów z PNO poniżej 18. roku życia oraz ich korelacja z danymi klinicznymi.

Celem pracy nr 2 była ocena występowania autoprzeciwciał w populacji pacjentów pediatrycznych z PNO.

Celem pracy nr 3 było omówienie wyzwań diagnostycznych u pacjentów z PNO ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń regulacji immunologicznej.

Wyniki tych prac należy uznać za bardzo interesujące.

Podwyższone stężenie całkowitego IgE wykryto u 18,06% pacjentów, a obecność specyficznych IgE stwierdzono u 50,0% badanych. Autorka wykazała korelację z obecnością klinicznych objawów alergii wziewnej i/lub pokarmowej ($p < 0.0001$). Aż 61,1% pacjentów miało objawy alergii, w tym co najmniej stężenie jednego sIgE wykryto u 77,27% badanych. Co ciekawe, w grupie pacjentów otrzymujących leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin nie obserwowano podwyższonych stężeń całkowitego IgE. Jednocześnie astma oskrzelowa była zdiagnozowana u 18,06% pacjentów, alergiczny nieżyt nosa u 20,84%, alergia pokarmowa u 23,61%, atopowe zapalenie skóry u 25%.

Autoprzeciwciała przeciwko co najmniej jednemu antygenowi stwierdzono we krwi 24,14% pacjentów, w tym 13,8 % demonstrowało obecność autoprzeciwciałami anty-TPO.

W podsumowaniu swoich publikacji doktorantka wskazała na konieczność monitorowania pacjentów pediatrycznych z PNO pod kątem występowania chorób alergicznych, ze szczególnym uwzględnieniem przydatności parametrów immunologicznych do diagnostyki i monitorowania tych schorzeń. W mojej ocenie ważny jest wniosek, że pomiar całkowitego stężenia IgE wydaje się

nieprzydatny do oceny występowania alergii u pacjentów leczonych substytucyjnie immunoglobulinami, co może istotnie zaburzać diagnostyką i terapię alergii w tej grupie pacjentów.

Poszukiwanie autoprzeciwciał przydatnych do badań przesiewowych pacjentów z PNO jest nowatorskim kierunkiem badań, wartym kontynuacji na większej liczbie chorych, także w innych grupach wiekowych.

Lekarz Karolina Pieniawska-Śmiech posiada dyplom lekarza od 2017 roku, który uzyskała na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od 2020 roku realizuje w ramach rezydentury szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie pediatrii na Oddziale Immunologii Klinicznej i Pediatrii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Jednocześnie od 2018 roku jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Dorobek naukowy doktorantki jest znaczący i przekracza istotnie wymagania, stawiane kandydatom na stopień doktora nauk medycznych (sumaryczny IF=37,383, liczba punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki =923, Indeks Hirscha wg bazy Web of Science =4).

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.

Podsumowując stwierdzam, że przedmiotowa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.2018 po.1668).

Przedstawiam więc Radzie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pozytywną recenzję pracy doktorskiej Lekarz Karoliny Pieniawskiej

-Śmiech do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.
Jednocześnie stwierdzam, że pracę należy ocenić jako wyróżniającą.

Prof. Karina Jahnz-Różyk