



**Prof. dr hab. n. med. Bożena Mikołuc**

Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku

ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

Tel.: (85) 7450 622 Fax: (85) 7450 644

+48 606 302 777

Email:bozenam@mp.pl

Białystok, dnia 26.08. 2023r.

### Ocena rozprawy doktorskiej

lek. med. Karoliny Pieniawskiej- Śmiech

**nt. : Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności**

Rozprawa doktorska lek. med. Karoliny Pieniawskiej - Śmiech nt. : *Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności* obejmuje opublikowane w latach 2022 - 2023 wyniki badań w formie trzech prac doświadczalnych:

1. **Pieniawska-Śmiech K.**, Lewandowicz-Uszyńska A., Zemelka-Wiacek M., Jutel M.; Serum Allergen-Specific IgE among Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency. *Children (Basel)* 2022 Mar 25;9(4):466. doi: 10.3390 (IF = 2.835, MNiSW = 40 )
2. **Pieniawska-Śmiech K.**, Lewandowicz-Uszyńska A., Zemelka-Wiacek M., Jutel M.; Assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies: a pilot study. *BMC Immunol.* 2023 Jun 3;24(1):8. doi: 10.1186/s12865-023-00543-6. (IF = 3.594, MNiSW = 70)
3. **Pieniawska-Śmiech K.**, Pasternak G., , Lewandowicz-Uszyńska A., Jutel M.; Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation *J Clin Med.* 2022 Jul 20;11(14):4220. doi: 10.3390/jcm11144220. (IF = 4.964, MNiSW = 140)

w których Doktorantka jest pierwszym autorem, o łącznej punktacji MNiSW/KBN : 250 i współczynnika oddziaływania IF : 11,393 ( IF ang. Impact Factor).

## 1. Ocena merytoryczna

### Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

Wrodzone błędy odporności ( ang. *Inborn errors of immunity* (IEI)) to heterogenna grupa chorób u podłoża których leżą defekty genetyczne powodujące dysfunkcję układu odporności . Opisano ponad 500 IEI, a ich klasyfikacja jest stale aktualizowana, wraz z odkrywaniem nowych jednostek chorobowych. Częstość występowania IEI szacuje się na 1:1000–1:5000. W przeszłości znaki ostrzegawcze identyfikujące osoby z wrodzonymi błędami odporności były definiowane zgodnie z podatnością na liczne lub ciężkie infekcje. Nawrotowość zakażeń, przedłużający się czas trwania infekcji z koniecznością hospitalizacji , stosowanie dożylnych antybiotyków , obecność nietypowych, oportunistycznych patogenów, brak prawidłowego rozwoju fizycznego są powszechnie uznawane za "czerwone flagi" IEI. Postęp jaki dokonał się w klinicznym rozumieniu wrodzonych błędów odporności , a także w zakresie diagnostyki w tym diagnostyki genetycznej oraz leczeniu umożliwił stworzenie specyficznych korelacji genotyp-fenotyp i pozwoliły na lepszą charakterystykę niezakaźnych objawów IEI . Rozregulowanie immunologiczne obserwowane u pacjentów z IEI klinicznie najczęściej manifestuje się autoimmunizacją, atopią, limfoproliferacją oraz procesami nowotworzenia, które stanowią pierwszy objaw choroby u około 10% pacjentów . Zidentyfikowano nowe choroby z dominującym fenotypem deregulacji immunologicznej przy braku znacznego wzrostu zakażeń, co prowadzi do rozszerzenia paradygmatu niedoboru odporności . Istnieje ogromne zainteresowanie potencjalnymi powiązaniem patogenetycznymi między alergią , atopią , chorobami autoimmunologicznymi i IEI.

Wybór przez Doktorantkę tego kierunku badań wpisuje się w dyskusję nad procesami alergii i autoimmunizacji w IEI.

Temat przedstawionej mi do recenzji pracy rozprawy doktorskiej *Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności* jest praktyczny i odpowiada pod względem merytorycznym jej treści. Problem badawczy należy bez wątpienia do aktualnych i ważnych.

Główny cel pracy Doktorantka zrealizowała w oparciu o trzy cele szczegółowe dotyczące : cel 1. oceny występowania swoistych przeciwciał IgE (sIgE) u pacjentów z PNO poniżej 18 roku życia oraz ich korelacja z danymi klinicznymi, cel 2. ocena występowania autoprzeciwciał w populacji pacjentów pediatrycznych z PNO oraz cel 3. Omówienie wyzwań diagnostycznych u pacjentów z PNO ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń regulacji immunologicznej na bazie istniejącej literatury.

### Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W ocenie uzyskanych rezultatów pragnę podkreślić iż prezentowane w pracach wnioski zostały wyciągnięte w oparciu o stosunkowo dużą grupę badaną. W pracy 1. pt. *Allergen-Specific IgE among*

*Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency* badaniami objęto 72 osoby co daje podstawy do opracowania pewnych wskazówek praktycznych. Wyniki badań Doktorantki jednoznacznie potwierdzają, że pomiar w surowicy całkowitego IgE i swoiste IgE (sIgE) może być wiarygodnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z IEI, natomiast u chorych leczonych immunoglobulinową terapię zastępczą ocena całkowitej IgE nie jest przydatna. Badanie to wykazało, podwyższone sIgE u 50% pacjentów z IEI co korelowało z występowaniem klinicznych objawów i potwierdza, że w przypadku wrodzonych zaburzeń odporności pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem ryzyka alergii. Doktorantka wyznacza również nowe kierunki badawcze wskazując, że „*potrzebne są bardziej szczegółowe badania obejmujące pacjentów z podwyższonym poziomem sIgE*”.

Znaczące merytorycznie są również wnioski z drugiej pracy Doktorantki *Assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies: a pilot study* wyciągnięte w oparciu o analizę przeprowadzoną w grupie 58 pacjentów włączanych do badania. Doktorantka wskazuje, że wybrane autooprzeciwciała (tj. anty-tTG, anty-DGP) mogą być przydatne w badaniach przesiewowych w IEI, aby uniknąć opóźnienia rozpoznania choroby autoimmunologicznej. Badanie te dostarczają danych na temat częstości występowania autooprzeciwciał u dzieci i młodzieży, u których zdiagnozowano IEI. Prezentowane wnioski w tej pracy Doktorantka kończy uwagą „*należy rozważyć analizę opłacalności (badań) wraz z czynnikami ryzyka i objawami klinicznymi*” co potwierdza realizm i dystans oraz krytyczne podejście Doktorantki do przeprowadzonych badań.

Praca 3 Doktorantki pt. *Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation* w sposób syntetyczny i praktyczny przedstawia wyzwania diagnostyczne u pacjentów z wrodzonymi błędami odporności i różnymi objawami dysregulacji immunologicznej.

### **Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna**

Dysertacja zachowuje poprawność formalno-językową, stylistyczną i interpunkcyjną.

## **2. Ocena metodologiczna**

### **Dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł**

Piśmiennictwo w opublikowanych pracach oraz dobór literatury w przygotowanej rozprawie doktorskiej ( 18 pozycji piśmiennictwa ) potwierdzają umiejętności Doktorantki w korzystaniu ze źródeł naukowych oraz doskonałą znajomość prezentowanych zagadnień.

### **Poprawność formułowania problemów i hipotez / założenia badawcze /**

Doktorantka poprawnie zdefiniował główny cel projektu badawczego oraz założenia badawcze co potwierdzają trzy recenzowane publikacje tworzące rozprawę doktorską.

### **Trafność doboru metod i narzędzi badawczych , umiejętność ich zastosowania**

Doktorantka do realizacji wytyczonych celów badawczych posłużyła się uznanymi metodami badawczymi które zostały zaprezentowane w publikacjach Doktorantki. Odpowiednio dobrana analiza statystyczna umożliwiła poprawną prezentację wyników co znalazło potwierdzenie w opinii recenzentów opublikowanych prac.

### **Poprawność układu pracy i struktury podziału treści**

Rozprawa doktorska lek. med. Karoliny Pieniawskiej- Śmiech została skonstruowana na podstawie trzech prac opublikowanych w renomowanych czasopismach. Rozprawę stanowi starannie przygotowany, estetyczny manuskrypt zawierający łącznie 89 stron obejmujących: spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie , cele i założenia rozprawy doktorskiej, materiały i metody, wyniki i wnioski, bibliografię, cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską oraz załączniki - w tym zgodę Komisji Bioetycznej na realizację badań, oświadczenia współautorów, nota biograficzna Doktorantki i wykaz dotychczasowych osiągnięć Doktorantki.

W przygotowanych *Wprowadzeniu* pracy Doktorantka przedstawia informacje na temat IEI, które stanowią poprawne, syntetyczne uzasadnienie projektu badawczego.

Doktorantka dołączyła do pracy kopie trzech publikacji, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej oraz oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny udział każdego z nich w jej powstanie i potwierdzają tym samym samodzielność pracy Doktorantki nad swoim projektem.

### **Wniosek końcowy**

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej. Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze co potwierdzają trzy recenzowane, opublikowane prace.

Rozprawę doktorską lek. med. Karoliny Pieniawskiej- Śmiech oceniam pozytywnie.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w *art.Art.187 ust.1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.2018 poz 1668)* o stopniach naukowych i tytule naukowym i w związku z powyższym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenia lek. med. Karoliny Pieniawskiej- Śmiech do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dyscyplinie nauki medyczne i **wnioskuję o wyróżnienie pracy.**

Z wyrazami szacunku

Bożena Mikołuc

Prof. dr hab. n. med. Bożena Mikołuc  
specjalista chorób dzieci  
immunologii klinicznej  
pediatrii metabolicznej  
8047182, tel. 606-302-777