

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07-09-2023
Katowice	10.08.2023 1556/23

Prof. dr hab. n. med. Radosław Gawlik  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii  
i Immunologii Klinicznej, SUM w Katowicach

**Ocena pracy doktorskiej lek. med. Karoliny Pieniawskiej-Śmiech pt „Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności”.**

Pierwotne niedobory odporności (PNO) są chorobami o podłożu genetycznym występującymi, a może lepiej powiedzieć rozpoznawanymi stosunkowo rzadko. Pierwotne niedobory odporności są chorobami złożonymi o zróżnicowanej patogenezie oraz symptomatologii. PNO dzieli się na 10 kategorii w zależności od tego, który element układu odpornościowego działa nieprawidłowo. Pierwotne niedobory odporności PNO rozpoznaje się stosunkowo rzadko, najczęściej w momencie wystąpienia objawów spowodowanych zaburzeniami układu odpornościowego. Zazwyczaj objawami są nawracające lub przewlekłe infekcje, często atypowe, ciężki ich przebieg lub słaba odpowiedź na leczenie. Zaburzona regulacja immunologiczna może manifestować się także nadmierną reakcją na powszechne alergeny, zaburzeniami tolerancji (manifestacje autoimmunologiczne) oraz utratą kontroli na różnicowaniem się komórek. Ocenie mechanizmów alergicznych i autoimmunologicznych oraz ich rozpoznawaniu poświęcony jest przedstawiony cykl prac.

Tematem recenzji jest ocena zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy rozprawy doktorskiej Pani lek. Karoliny Pieniawskiej-Śmiech pt „Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności”. Rozprawa przygotowana została jako cykl trzech prac, opublikowanych w latach 2022-23 o sumarycznym *Impact Factor* = 11,393, punktacja MNiSW: 250 punktów.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

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/children 9040466.

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.

W trzech publikacjach składających się na cykl, będący podstawą rozprawy, Doktorantka jest pierwszym autorem, a zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami, miała ona większościowy udział w tworzeniu tych publikacji.

We wszystkich pracach recenzowanego cyklu lek Karolina Pieniawska-Śmiech zarówno przygotowywała projekt, realizowała go, analizowała wyniki i opracowywała manuskrypt, co świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu Autorki. Jednocześnie skład autorski tych publikacji wskazuje na duże wsparcie i współdziałanie zespołu badawczego w realizacji badań, których wyniki zawarte są w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Układ rozprawy doktorskiej Pani lek Karoliny Pieniawskiej-Śmiech jest zgodny z normami przyjętymi dla tego typu opracowań, a na podkreślenie zasługuje bardzo duża systematyczność i przejrzystość wynikająca z właściwie przyjętej koncepcji przygotowania rozprawy.

Recenzowana rozprawa doktorska składa się z rozdziałów: (I) wykazu skrótów, (II) streszczenia w języku polskim i angielskim, (III) wstępu i opisu aktualnego stanu wiedzy, (IV) celów i założeń, (V) materiałów i metod, (VI) wyników i wniosków, (VII) publikacji wchodzących w skład rozprawy oraz (VIII) oświadczeń współautorów. Praca liczy 27 stron (bez dołączonych publikacji).

W rozdziale Wstęp liczącym 14 stron autorka opisuje aktualny stan wiedzy dotyczący pierwotne niedobory odporności. Opisuje złożoność zaburzeń genetycznych w zakresie DNA odpowiadających za wystąpienie pierwotnego niedoboru odporności. Przedstawia współczesną klasyfikację PNO obejmująca ok. 400 zaburzeń. W dalszej części wymienia zróżnicowanie kliniczne PNO oraz objawy wskazujące na potencjalny pierwotny zespół

niedoboru odporności. Wskazując jednocześnie na pomijanie w dotychczasowych wytycznych objawów alergicznych, autoimmunologicznych bądź nowotworowych.

Kandydatka prezentuje wyczerpujące dane epidemiologiczne dotyczące palenia tytoniu w Polsce i w Europie.

Kolejne rozdziały dotyczą celu badań, materiału i zastosowanej metodyki.

Doktorantka wytyczyła nadrzędny cel rozprawy doktorskiej – obserwacje i analizę nieinfekcyjnych objawów towarzyszących pierwotnym niedoborom odporności ze szczególnym uwzględnieniem chorób alergicznych i autoimmunologicznych, a także towarzyszących im trudnościom diagnostycznym.

Doktorantka wytyczyła także bardzo ważne cele szczegółowe, takie jak:

- ocena występowania swoistych przeciwciał IgE (sIgE) u pacjentów chorujących na PNO poniżej 18. roku życia oraz ich korelacja z danymi klinicznymi,
- ocena występowania autoprzeciwciał w populacji pacjentów pediatrycznych z PNO;
- omówienie wyzwań diagnostycznych u pacjentów z PNO ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń regulacji immunologicznej.

Kolejnym rozdziałem jest podsumowanie najważniejszych wyników prezentowanych w publikacjach składających się na przedstawioną pracę.

Przeprowadzona w pierwszej z prac ocena stężeń sIgE przeciwko powszechnym alergenom pokarmowym i wziewnym, całkowitego IgE oraz IgG, a także eozynofilii obwodowej wraz z wnikliwą analizą kliniczną 72 młodych pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem pierwotnym niedoborem odporności pozwoliła na określenie częstości występowania zaburzeń alergicznych w tej grupie chorych. Kandydatka podjęła się badania tematu stosunkowo rzadko obecnego w publikacjach naukowych. U 50% pacjentów z PNO stwierdziła występowanie podwyższonego stężenia sIgE, które korelowało z występującymi objawami klinicznymi. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem sIgE, a częstością występowania infekcji dróg oddechowych. Kandydatka zauważa, że u pacjentów z niektórymi zaburzeniami syntezy przeciwciał (np. CVID, XLA) stężenia tIgE, sIgE mogą być bardzo niskie mimo towarzyszących objawów alergii. Słusznie doktorantka wskazuje na odmienność diagnostyki chorób alergicznych u pacjentów z PNO, podkreślając rolę prób prowokacyjnych w ich diagnozowaniu.

Wskazuje na potrzebę przeprowadzenie szerokich badań pozwalających na określenie normatywnych wartości sIgE dla chorujących na PNO.

W drugiej pracy badaniu poddano 58 pacjentów chorujących na PNO. U wszystkich przeprowadzono oznaczenia :

- 1) stężenie IgG przeciwko antygenom takim jak Ro/SS-A 52, La/SS-B, Scl-70, PM/Scl-100, Sm, PCNA, dsDNA, ribosomal P protein, CENP-B, AMA M2, MPO, PR3, TPO, TG, deamidowane peptydy gliadyny (DGP), tkankowa transglutaminaza (tTG), czynnik wewnętrzny (IF),
- 2) stężenie hemoglobiny (Hgb),
- 3) liczbę leukocytów (WBC),
- 4) liczbę płytek krwi (PLT),
- 5) stężenie IgG i podklas IgG,
- 6) anty-tTG IgA u części pacjentów w grupie badanej.

Doktorantka przeprowadziła analizę kliniczną pacjentów uwzględniającą głównie cechy oraz objawy chorób autoimmunologicznych. Wśród badanych stwierdziła u 25 % występowanie autoprzeciwciał przeciwko co najmniej jednemu antygenowi. Najczęściej przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO), której stężenie było znamienne wyższe u nieleczonych substytucyjnie immunoglobulinami chorych. Warto zaznaczyć, że żadna z tych osób nie była wcześniej diagnozowana w kierunku choroby Hashimoto.

Pacjenci otrzymujący terapie zastępczą immunoglobulinami statystycznie rzadziej mieli podwyższone miano autoprzeciwciał, ani nie prezentowali podwyższonego stężenia całkowitego IgE. Interesującą obserwacją jest znamienne wyższe stężenie sIgE dla albuminy surowicy bydłowej w surowicy chorych nie leczonych immunoglobulinami.

Kandydatka konkluduje, że wykorzystanie nowoczesnych, bardziej dokładnych narzędzi diagnostycznych wraz z wnikliwym klinicznym doświadczeniem, pozwoli na prawidłowe diagnozowanie chorych, a także umożliwi opracowanie lepszych, skuteczniejszych strategii leczniczych. Poczynione obserwacje warto rozszerzyć na większą populację chorych, gdyż jak wynika z drugiego badania wykonane oznaczenia pozwoliły zwiększyć liczbę zdiagnozowanych chorób autoimmunologicznych aż o 40 % .

Doktorantka podkreśla istotność wykonanych u pacjentów z PNO dodatkowych badań diagnostycznych na rokowanie i ich dalsze leczenie.

W trzeciej pracy cyklu Doktorantka w oparciu o współczesne piśmiennictwo wnikliwie analizuje wyzwania diagnostyczne występujące u chorych na wrodzone błędy odporności (IEI - inborn errors of immunity). Wskazuje, że występujące u większości chorych częste nawracające lub przewlekłe infekcje stanowiące podstawowe objawy ostrzegawcze PNO nie są jedynymi objawami IEI. Wrodzonym błędem odporności może towarzyszyć występowaniem chorób alergicznych, autoimmunologicznych, autozapalnych, niezłośliwych limfoproliferacji oraz nowotworów. Autorka wskazuje na badania genetyczne (sekwencjonowania całego genomu), które zrewolucjonizowały diagnostykę niedoborów odporności pozwalając na rozpoznanie wielu nowych zaburzeń odporności (ich podwojenie do ok. 400) oraz na trudności i złożoności pełnej diagnostyki, ale też i mianownictwa wrodzonych defektów odporności. Doktorantka wykazała się szeroką i wyczerpującą aktualną wiedzą na temat omawianych zagadnień.

Doktorantka realizując badanie wykazała się skrupulatnością w jego przeprowadzeniu. Dążąc do osiągnięcia postawionych celów Doktorantka wykorzystwała szereg narzędzi badawczych oraz metod dobranych i zmodyfikowanych na potrzeby badań własnych. Na szczególne podkreślenie w rozprawie doktorskiej lek. med. Karoliny Pieniawskiej-Śmiech zasługuje bardzo starannie przygotowana strona edytorska pracy.

Pytania i uwagi odnośnie przedstawionej pracy: jak duże są różnice we współwystępowaniu omawianych chorób (wyników badań) w poszczególnych tak bardzo zróżnicowanych zaburzeniach immunologicznych, a zawartych w jednym rozpoznaniu PNO ?

Jak wyjaśnić obserwowane przez doktorantkę podwyższone sIgE u połowy badanych z obserwacjami autorów prezentujących niskie czasem trudne do oznaczeniach stężenia sIgE u chorujących na jeden z PNO jakim jest CVID ?

Skrót BSA nie został wyjaśniony w wykazie stosowanych skrótów.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest opracowaniem, którego niewątpliwymi osiągnięciami jest ocena innych cech klinicznych poza infekcjami, które mogą być objawami towarzyszącymi przewlekłym niedoborom odporności tak jak zaburzenia autoimmunologiczne, limfoproliferacyjne czy występowanie alergii. Pozostaje żywić nadzieję, że Doktorantka będzie kontynuowała te interesujące i ważne badania.

Podsumowując, praca lek. med. Karoliny Pieniawskiej-Śmiech pt „Ocena występowania autoprzeciwciał oraz swoistych przeciwciał klasy IgE u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności” dowodzi, że Kandydatka posiada zdolność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, analitycznego myślenia jak również swobodnego operowania danymi literaturowymi. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ust.1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.U. 2018 poz.1668).

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Karoliny Pieniawskiej-Śmiech do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej.

prof. dr hab. med. Radosław Gawlik  
specjalista chorób wewnętrznych  
SPECJALISTA ALERGOLOG  
7356176