

Prof. dr hab. n.med. Radosław Gawlik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii

Immunologii Klinicznej, SUM w Katowicach

Katowice 28.04.2020

VIDP1  
U Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Pracownia Alergologii i Immunologii  
przewodniczący

prof. dr hab. Grzegorz Mazur

Ocena pracy doktorskiej lekarza medycyny Anny Kosowskiej pt. „Mechanizmy rozwoju tolerancji immunologicznej w przebiegu alergenowej immunoterapii swoistej u pacjentów uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego” .

Choroby alergiczne stanowią istotny i stale narastający problem kliniczny. Wśród wielu metod terapeutycznych stosowanych w ich leczeniu jedynie immunoterapia swoista potocznie określana odczulaniem jest przyczynową metodą postępowania. Pozwala ona , wnikając w podstawowe mechanizmy immunologiczne, zahamować progresję choroby, zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń, długotrwale uwolnić chorego od dolegliwości. Mimo, że stosujemy immunoterapię swoistą już od blisko 100 lat to nadal nie został w pełni wyjaśniony jej mechanizm działania. Podjęte przez Doktorantkę badania są wobec tego istotne z poznawczego punktu widzenia. Szczególnie ważne wydaje się być wybranie do badań osób chorych na częstą chorobę z kręgu atopii – całoroczny alergiczny nieżyt nosa (CANN). W leczeniu CANN często sięgamy po swoistą immunoterapię. Praca doktorska stanowi typowe dla prac doktorskich opracowanie, jest obszerne, liczy 209 stron. Pracę otwiera spis treści , streszczenie , wykaz skrótów, po czym następują: wstęp, cele i założenia pracy, opis materiału i metod, wyniki, dyskusja. Pracę kończą wnioski oraz spis piśmiennictwa.

Podjęte przez Doktorantkę badania są bardzo istotne z poznawczego punktu widzenia. We wstępie pracy Doktorantka przedstawia w zwarty i przejrzysty sposób aktualny stan wiedzy na temat diagnostyki alergicznego nieżytu nosa, przydatności kabiny ekspozycji środowiskowej oraz patomechanizmu reakcji alergicznej ze szczególnym uwzględnieniem roli limfocytów. Treść tej części pracy wyczerpuje zagadnienie, jest zwięzła i w sposób prawidłowy wprowadza czytelnika w poruszane w dalszej części dysertacji zagadnienia. Niezrozumiałe jest zatytułowanie podrozdziałów wstępu jako „ocena”, np. „ocena wyników punktowych testów skórnych i stężenia swoistych przeciwciał IgE” itd. Podobnie zatytułowane są podrozdziały Materiał i metody.

Cele główne pracy określone w czterech punktach wynikają z przedstawionego we wstępie wywodu naukowego są sformułowane poprawnie.

W rozdziale materiał i metody prowadząc badanie Doktorantka zidentyfikowała chorych, na całoroczny alergiczny nieżyt nosa, uczulonych na roztocze kurzu domowego w oparciu : o wywiad lekarski, punktowe testy skórne, oznaczenia alergenowo swoistych IgE . Przeprowadziła wśród nich ocenę występujących objawów w oparciu o skalę CSMS (Combined Symptom and Medication Score), VAS ( Visual Analog Scale) oraz ocenę jakości życia kwestionariuszem RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) . Kolejno wykonała cytometryczną analizę populacji wybranych limfocytów w grupie odczulanych chorych. Analiza polegała na sześciokrotnym w okresie 1 roku badaniu populacji limfocytów regulatorowych z obecnymi markerami FOXP3, CD3, CD 4, CD 25 , CD 127, CTRH2. U dziesięciu pacjentów Doktorantka przeprowadziła oznaczenia polimorfizmu genów HLA z zakresu HLA DRB1 i HLA DBG3.

Przeprowadziła również testy swoistej prowokacji alergenowej (z alergenem roztoczy D.pt.) w kabinie ekspozycji środowiskowej , co należy podkreślić zostało przeprowadzone w Polsce po raz pierwszy. Ta część pracy zasługuje na wysokie uznanie. Dowodzi dużych umiejętności i zapału naukowego doktorantki. Należy także docenić sprawne pokierowanie bardzo rozległymi , trudnymi logistycznie i metodologicznie czynnościami laboratoryjnymi.

Z krytycznych uwag dotyczących tej części pracy pragnę zwrócić uwagę na niejednorodne przedstawienie danych dotyczących grupy badanej, brak informacji o leku stosowanym w immunoterapii alergenowej ( jedynie odsyłacz w piśmiennictwie do ChPL produktu). Opis próby prowokacyjnej z zastosowaniem KEŚ jest bardzo oszczędny , pominięto informacje o stężeniach alergenu stosowanych do prowokacji.

Wyniki badania znajdują się na 132 stronach. Zawierają 36 rycin 58 tabel przedstawiających poszczególne dane i ich analizę statystyczną. Zawierają one bogaty materiał naukowy, dobrze przeanalizowany z punktu widzenia statystyki, jak i wyróżnienia najważniejszych rezultatów. W części diagnostycznej Doktorantka potwierdziła bardzo wysoką korelację pomiędzy wynikami punktowych testów skórnych i stężeniem asIgE dla *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*. Wykazano także przydatność stosowanych kwestionariuszy do oceny nasilenie objawów jak i ich wpływu na jakość życia. Interesująco przedstawiona jest analiza wyników oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów uczulonych na roztocza kurzu domowego w trakcie immunoterapii alergenowej. Zauważalny , bo 6x wzrost liczby limfocytów regulatorowych obserwowano na początku leczenia - ITA. Doktorantka stwierdza, że subpopulacje limfocytów TH17, Th22, oraz limfocytów B jako pojedyncze nie są przydatne w ocenie regulacji odpowiedzi immunologicznej podczas immunoterapii alergenowej roztoczymi kurzu domowego. Obserwowane podczas rocznego odczulania zmiany w zakresie subpopulacji limfocytów są

przejściowe i wymagają dalszej oceny u większej liczby pacjentów oraz w dłuższym okresie leczenia.

Dyskusja przedstawiona na 10 stronach omawia wyniki co pozwala doktorantce na wyciągnięcie końcowych wniosków.

Przedstawienie wyników w łącznie 41 punktach zamazuje wyrazistość najistotniejszych obserwacji. Ponadto we wnioskach 13,14,15 doktorantka pisze o nadziejach które przyświecają prowadzeniu dalszych badań nad poruszonym zagadnieniem. Przed złożeniem pracy do druku zalecam staranne jej przeredagowanie wyodrębniając najwartościowsze obserwacje spośród zaprezentowanych.

Z krytycznych uwag dotyczących pracy pragnę zwrócić uwagę na błędy edytorskie i językowe polegające m.in. na : umieszczeniu tabel z wynikami w części metoda i materiał str 31, 34; 42,43. Stosowanie określenia pyłek roztoczy, gdy poprawnie stosowane są tylko pyłek roślin i alergeny roztoczy. W podrozdziale dotyczącym HLA znalazł się opis testów punktowych i oznaczeń asIgE str. 46, umieszczenie tabeli na jednej stronie a jej opis na innej np. str. 48,132,170. Z obowiązku recenzenta chciałem zwrócić uwagę na niestaranne przedstawiania pozycji piśmiennictwa obejmujące raz woluminy a innym razem woluminy i numery, miesiąc wydania czasopisma poz.1,2,4 itd., dublowanie dat publikacji (np. poz. 107) Praca zawiera także streszczenie w dwóch wersjach językowych ( polskiej i angielskiej) oddające sens badania.

Pomimo przedstawionych uwag stwierdzam, że praca jest wartościowym opracowaniem o dużych walorach poznawczych. Opisuje niezwykle ważny problem mechanizmu wywołania tolerancji alergenów przynoszących codziennie milionom chorych uciążliwe dolegliwości , co jak wynika z przeprowadzonej pracy wpływa istotnie na jakość życia i codziennej pracy.

Podsumowując. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Anny Kosowskiej spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i zasługuje na pozytywną ocenę. Kandydatka wykazała w niej zarówno zdolność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, analitycznego myślenia jak również swobodnego operowania danymi literaturowymi. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U.Nr 65.poz.595, z późn.zm.). Niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Kosowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.