



Poznań, dnia 23 stycznia 2021

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Marty Rosiek-Biegus

nt. „Przydatność diagnostyki molekularnej w ocenie klinicznej, kwalifikacji
i monitorowaniu immunoterapii pacjentów z IgE-zależną nadwrażliwością
na jad os i pszczoł ”

Alergenowa immunoterapia swoista jest metodą z wyboru w postępowaniu z pacjentami z IgE- zależną nadwrażliwością na jad owadów błonkoskrzydłych przebiegającą z ciężkimi zagrażającymi życiu objawami. Warunkiem wstępnym kwalifikacji do tej terapii jest spełnienie kryteriów klinicznych, ale równie ważne jest potwierdzenie swoistości uczulenia w badaniach pomocniczych. Skuteczność odczulania znajduje potwierdzenie w licznych wiarygodnych badaniach, co jednak nie oznacza że jest ona pełna i że dotyczy wszystkich chorych, u których wdrożono to postępowanie. Wśród czynników determinujących zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo analizowano czynniki, które są zależne od pacjenta: czynniki osobnicze, jakościowa i ilościowa charakterystyka nadwrażliwości, choroby współistniejące oraz czynniki zewnętrzne: stopień ekspozycji, rodzaj szczepionki, metody prowadzenia immunoterapii, czas jej trwania. W ostatnich latach wraz z rozwojem diagnostyki molekularnej w alergologii pojawiły się nowe możliwości oceny profilu nadwrażliwości uwzględniające nie tylko odpowiedź na ekstrakty, ale zidentyfikowane już wcześniej komponenty alergenowe. Wyniki tych badań korelowano z wynikami standardowej diagnostyki i obrazem klinicznym wskazując na różną ich swoistość i przydatność w diagnostyce różnicowej. Bardzo ciekawym, istotnym i aktualnym zwłaszcza z praktycznego punktu widzenia zagadnieniem jest ustalenie czy i w jakim stopniu ta nowoczesna diagnostyka może wpłynąć na kwalifikację do immunoterapii, pomóc w przewidywaniu jej przebiegu, występowaniu zdarzeń niepożądanych i przewidywaniu jej skuteczności. Próba rozstrzygnięcia tych problemów jest przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. med. Marty

Rosiek-Biegus, przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marity Nittner-Marszalskiej i Promotora pomocniczego dr n. med. Roberta Pawłowicza. Wyniki badań mogą potencjalnie wpłynąć na modyfikację obowiązujących wytycznych kwalifikacji do immunoterapii, w których diagnostyka komponentowa nie została dotąd uwzględniona.

Rozprawa doktorska zawiera wszystkie konieczne rozdziały takie jak *Wykaz ważniejszych skrótów*, *Wstęp*, *Cele pracy*, *Materiał i metody*, *Wyniki*, *Dyskusja*, *Wnioski*, *Piśmiennictwo*, *Streszczenia*.

Wstęp stanowi szczegółowe omówienie nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych z uwzględnieniem epidemiologii, charakterystyki jadów, manifestacji klinicznej, czynników ryzyka ciężkich reakcji, standardowych procedur diagnostycznych i możliwości immunoterapii swoistej. Autorka dokonała także przeglądu dotychczasowych badań na temat zastosowania diagnostyki komponentowej w rozpoznawaniu uczulenia na jad i szacowaniu ryzyka immunoterapii. Cały wstęp, a zwłaszcza wspomniany przegląd uzasadniają podjęcie badań.

Cel pracy został jasno sformułowany, a jego realizację przewidziano w oparciu o kilka analiz szczegółowych: związku pomiędzy profilem uczulenia na komponenty a ciężkością reakcji poużądleniowej, wynikami diagnostyki klasycznej, bezpieczeństwem i skutecznością odczulania.

Badania przeprowadzono w licznej grupie 167 chorych poddanych immunoterapii w Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, jednym z wiodących w kraju ośrodku zajmującym się problemami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. W ocenianych grupach rozkład ciężkości reakcji poużądleniowych był zbliżony do rozkładu reakcji w referencyjnej grupie wszystkich chorych odczulanych w Klinice. U chorych uczulonych na jad osy oznaczono przeciwciała przeciwko 2 komponentom Ves V1 i Ves V2, a u chorych uczulonych na jad pszczoły przeciwko Api m1 u wszystkich badanych, a u 46 dodatkowo przeciwko panelowi molekuł Api m 2, 3, 5, 10.

W rozdziale *Materiał i metody* Doktorantka omawia wykorzystane w rozprawie metody diagnostyki. Zawarte tu informacje są wyczerpujące z wyjątkiem braku określenia zdarzeń kwalifikowanych jako powikłania immunoterapii. W tej części powinna znaleźć się informacja o wykonaniu powtórnych badań w podgrupie chorych odczulanych na jad pszczoły.

Wyniki badań przedstawiono w przejrzysty sposób, odrębnie dla każdej grupy odczulanych chorych i omówiono je w określonej logicznej kolejności zgodnej z ustalonymi celami szczegółowymi pracy. Taki sposób ułatwia wnioskowanie dla każdej z grup i porównania między grupami. Wyniki przedstawiono w 23 tabelach i na 24 rycinach. Recenzent sugeruje ujednoczenie tytułów tabel i nazw kolumn z podaniem liczebności ocenianych grup. Trzy tabele zawierają szczegółowe dane dotyczące jakościowego uczulenia na ekstrakt jadu osy (1 tabela) i pszczoły (2 tabele) oraz uczulenia na poszczególne molekuly alergenowe.

Pokazują one zróżnicowanie profili uczulenia u badanych pacjentów większe w przypadkach nadwrażliwości na jad pszczoły. Interpretując wyniki diagnostyki molekularnej Doktorantka posługuje się dwoma punktami odcięcia – standardowym na poziomie 0.35 KU/l i obniżonym – na poziomie 0.1 KU/l. Obniżenie dolnego limitu normy zwiększyło czułość metody i pozwoliło na częstsze rozpoznanie nadwrażliwości i lepszą korelację z wynikami standardowej diagnostyki. W pojedynczych przypadkach ciężkich reakcji systemowych klasyczna diagnostyka była nie do zastąpienia przez badania molekularne. W każdej z grup tj. chorych uczulonych na jad os i jad pszczół z reakcjami systemowymi ze strony układu krążenia stężenie swoistych przeciwciał przeciwko jednej z molekuł różniło się w porównaniu z chorymi bez objawów krążeniowych, w przypadku uczulonych na jad osy było obniżone (sIgE – Ves v 5) a jad pszczoły – podwyższone (sIgE – Api m 5). Doktorantka zwraca dodatkowo uwagę na przydatność uwzględniania oznaczenie stężenia całkowitego IgE dla interpretacji wyników oznaczeń swoistych przeciwciał.

Tylko w przypadku nadwrażliwości na jad pszczoły stwierdzono korelację pomiędzy występowaniem powikłań immunoterapii a stężeniem przeciwciał przeciwko wybranym molekułom.

W dyskusji Doktorantka omawia wyniki diagnostyki komponentowej oddzielnie dla każdego typu nadwrażliwości tj. na jad os i pszczół. Wskazuje na te różnice, które tłumaczą odrębności przebiegu i odpowiedzi na immunoterapię w tych grupach.. Krytycznie odnosi się do pozycji diagnostyki komponentowej, która w Jej opinii na ogół uzupełnia, ale nie zastępuje dotychczasowych procedur diagnostycznych (testy skórne, sIgE przeciwko ekstraktom). Wprawdzie w pojedynczych przypadkach nadwrażliwości na jad pszczół badanie sIgE na ekstrakt było ujemne, a stwierdzono przeciwciała przeciwko jednej z molekuł, ale jednocześnie wynik testów skórnych też był dodatni. Doktorantka uzasadnia konieczność przyjęcia jako dodatnie wyników sIgE już > 0.1 KU/l i uwzględnienia przy ich interpretacji stężenia całkowitej IgE i tryptazy. Wyniki badań własnych konfrontuje z danymi z piśmiennictwa, zwraca uwagę na odmienności profili uczuleń w różnych populacjach, ale także na pewien wpływ rodzaju stosowanych testów diagnostycznych. Analizując związek między wynikami diagnostyki komponentowej a przebiegiem i efektami immunoterapii u chorych uczulonych na jady przywołuje analogiczne analizy w przypadku uczulenia na inne alergeny - pyłki roślin czy roztocza. Całość dyskusja wskazuje na dobrą znajomość zagadnień związanych z nadwrażliwością na jad owadów i nowoczesnymi metodami diagnostyki alergologicznej. Dyskusja jest poprowadzona logicznie i kończy się syntetycznym podsumowaniem. W dyskusji Doktorantka powołuje się na najbardziej aktualne zagraniczne doniesienia.

Wszystkie rozdziału napisane są logicznie, przejrzysto, poprawnym językiem.

Całość rozprawy Autorka kończy 6 wnioskami, które w pełni odpowiadają na ustalone na wstępie cele pracy, znajdują potwierdzenie w wynikach i mają istotne duże znaczenie dla praktyki alergologicznej.

Piśmiennictwo obejmuje 171 pozycji, w tym tylko pojedyncze polskie. Piśmiennictwo uszeregowano według kolejności cytowań.

Podsumowując stwierdzam, że praca będąca przedmiotem niniejszej recenzji jest ważnym uzupełnieniem badań prowadzonych u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych poddawanych immunoterapii.. Założone przez Doktorantkę cele pracy został w pełni zrealizowane.. Rozprawa jest wartościowym nowoczesnym opracowaniem. Wkład pracy, wnikliwa analiza wyników, rzeczowy i krytyczny charakter przeprowadzonej dyskusji oraz zdolność właściwego wnioskowania potwierdzają dobrą znajomość problemu nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych i skłaniają do stwierdzenia, że Autorka – dr Marta Rosiek-Biegus jest przygotowana do prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.).

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im. Powstańców Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr Marty Rosiek-Biegus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Anna Bręborowicz