

Zabrze, 3.01.2020r

Recenzja rozprawy mgr Izabeli Szymczak - Pajor na stopień doktora nauk medycznych p.t. „Znaczenie metody $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w regulacji ekspresji genów fosfolipaz A_2 zaangażowanych w molekularne podłoże astmy oskrzelowej”.

Rola witaminy D odgrywa nadal istotną rolę w poszukiwaniach naukowych w różnych obszarach medycyny. Pełniąc funkcje fizjologiczne wpływa ona na większość narządów i na procesy metaboliczne w organizmie człowieka, mogąc brać mniejszy lub większy udział w patomechanizmie niektórych chorób. Wśród wielu problemów zdrowotnych pojawia się, między innymi, pytanie o rolę niedoboru witaminy D w kontroli astmy oskrzelowej poprzez brak korzystnego wpływu na modulację wybranych procesów immunologicznych w tej chorobie? Wiadomo bowiem, że witamina D reguluje działanie wielu komórek immunokompetentnych, w tym komórek prezentujących antygen i mastocytów co może prowadzić do zmniejszenia reakcji zapalnej w tej chorobie. Czy tak jest w rzeczywistości?

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska podejmuje to trudne wyzwanie udzielenia odpowiedzi na pytanie o rolę witaminy D w astmie oskrzelowej.

Praca przedstawiona w układzie typowym obejmuje 104 strony maszynopisu wraz z piśmiennictwem, tabelami i rycinami zawartymi w tekście.

Praca podzielona jest na dwie części: część teoretyczną oraz część eksperymentalną. Pozwala to czytelnikowi w sposób szczegółowy i logiczny skupić się na trudnych problemach badawczych poruszanych przez autorkę.

W części teoretycznej autorka przedstawia szczegółowy przegląd informacji dotyczących charakterystyki, epidemiologii i patomechanizmu astmy ze szczególnym uwzględnieniem roli witaminy D. Autorka szczegółowo omawia także metabolizm, genomowy i niegenomowy mechanizm działania witaminy D oraz skupia się na cząsteczkach przez nią aktywowanych takich jak: fosfolipazy i inne białka sygnałowe. Autorka, w sposób niezwykle dokładny i wskazujący na dużą wiedzę naukową, przedstawia obraz wzajemnych powiązań i wpływu witaminy D na nadrodzinę fosfolipaz A₂ oraz ubikwityny C, a także czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Czytając tę część pracy czytelnik nabywa przekonania o dużym doświadczeniu doktorantki w omawianym temacie na poziomie eksperckim. Wstęp stanowi wystarczające wprowadzenie w problematykę będącą przedmiotem badań własnych autorki.

W części eksperymentalnej doktorantka sformułowała jasne założenia i cele badawcze, skupiając się na wpływie witaminy D na regulacje ekspresji genów wydzielniczej fosfolipazy A₂ oceniając znaczenie tego zjawiska w astmie oskrzelowej. Kandydatka oceniała również znaczenie UBC i NF-κB p65a w regulowaniu przez witaminę D ekspresji genów wydzielniczej fosfolipazy w komórkach mastocytowych LUVA, a także wzajemne relacje pomiędzy witaminą D, aktywnością enzymatyczną cPLA_{2s} i sPLA_{2s} a ilością wydzielanych wybranych eikozanoidów przez mastocyty.

Poszczególne etapy pracy zostały jasno przedstawione z precyzyjnie określoną metodologią wykonywania poszczególnych etapów pracy badawczej. Na uwagę zwraca niezwykła dokładność doktorantki w opisie metod badawczych, w tym warsztatu laboratoryjnego co jest dowodem na jej wysokie doświadczenie w tej dziedzinie. Tak profesjonalnie przygotowany opis metody pozwala na powtórzenie eksperymentu przez innego badacza i zasługuje na najwyższe wyrazy uznania.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób czytelny, z dobrą analizą statystyczną otrzymanych danych oraz z właściwym ich graficznym odzwierciedleniem w tekście w postaci wykresów. Mimo dużej złożoności wyników doktorantka doskonale poradziła sobie z ich przejrzystym i całościowym przedstawieniem. Umożliwia to czytelnikowi własną analizę danych.

W uzyskanych rezultatach autorka dowodzi, między innymi, że aktywny metabolit witaminy D₃ zmniejsza ekspresję genów PLA₂G_c, PLA₂G₁₅, UBC i NF-κB oraz zwiększa ekspresję PLA₂G_{4c} oraz PLAA w mastocytach. Autorka potwierdza, że aktywny metabolit witaminy D₃ obniża wytwarzanie leukotrienu C₄ i zwiększa stężenie uwalnianej lipoksyny A₄ i kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego przez mastocyty. Należy podkreślić, że wyniki zawierają znaczną ilość danych uzyskanych dzięki wszechstronnej analizie opracowanego materiału.

Autorka z dużą erudycją cytuje aktualne piśmiennictwo dotyczące przedmiotu i poddaje je wnikliwej analizie w kontekście własnych badań. Jest krytyczna w swojej ocenie co do uzyskanych danych i podkreśla konieczność dalszych badań.

W omówieniu swoich wyników, odnosząc je do ich klinicznego znaczenia w astmie oskrzelowej, autorka przedstawia złożoną i niejednoznaczną rolę witaminy D w działaniu pro- i przeciwzapalnym w astmie oskrzelowej. Autorka próbuje tłumaczyć tym faktem sprzeczne dane naukowe dotyczące roli suplementacji witaminy D w zapobieganiu infekcyjnym zaostrzeniom astmy oskrzelowej. Wnioski dopełniają całość pracy i są jasno sformułowane.

Przy lekturze pracy nasunęły mi się następujące uwagi:

1. W rozdziale metody brakuje czytelnego podsumowania omawiającego temat próby kontrolnej w badaniu. To określenie pojawia się wielokrotnie w trakcie omawiania wyników. Proszę o omówienie tego w trakcie obrony.

2. W analizie statystycznej napisano, że eksperymenty powtórzono 3- lub 5 krotnie.
Z czego wynikał dobór tej krotności?
3. W dyskusji, autorka nie uniknęła powtórzeń informacji ze wstępu dotyczących astmy i roli fosfolipazy A.
4. Autorka nie uniknęła również drobnych błędów językowych oraz interpunkcyjnych w tekście pracy.

Powyższe uwagi nie wpływają na moją wysoce pozytywną ocenę pracy, w której autorka udowodniła swoje samodzielne umiejętności w zakresie zaplanowania, przeprowadzenia i interpretacji wyników pracy badawczej.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki.

Wszystkie te elementy sprawiają, że z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Szymczak – Pajor i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na niezwykle wysoki poziom naukowy pracy, przygotowanie i sposób jej wykonania wnoszę o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Andrzej Bożek prof. SUM
Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych,
Dermatologii i Alergologii w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

