

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Marceliny Koćwin pt. "Badanie roli izoform TGF- β w patogenezie astmy" z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zróżnicowanie feno- i endotypowe astmy jest cechą tej choroby. Pomimo postępu wiedzy jaki dokonał się i stale dokonuje się w poznawaniu złożonej immunopatofizjologii tej choroby, astma pozostaje leczona, ale nie do końca uleczalna. Dlatego też fenomem astmy jest stale aktualnym obszarem badawczym, co w pełni uzasadnia wybór tematyki dysertacji doktorskiej lek. Marceliny Koćwin, której celem była ocena znaczenia białka z nadrodziny transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β – *transforming growth factor β*) w patogenezie choroby z uwzględnieniem poszczególnych izoform tego białka.

Jasno sformułowany cel badań Doktorantki odzwierciedla, zasługujące na uznanie, dobre przygotowanie Doktorantki do prowadzenia badań naukowych w oparciu o znajomość dotychczasowych dokonań badawczych w określonym obszarze wiedzy. W obszernym wstępie pracy Autorka uzasadnia konieczność pogłębiania wiedzy dotyczącej patomechanizmu odczynu zapalnego toczącego się na terenie drzewa oskrzelowego, immanentnej cechy astmy, i procesów odpowiedzialnych za przebudowę struktury drzewa oskrzelowego mającego bezpośrednie odniesienie do stopnia ciężkości choroby i odpowiedzi na leczenie.

W tej części pracy, Doktorantka przedstawia stan wiedzy dotyczący obrazu klinicznego astmy, zróżnicowania stopnia ciężkości, czynników etiologicznych i wyzwalających objawy choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Zwraca również uwagę na epidemiologię tego zjawiska i przedstawia dane dotyczące uwarunkowań genetycznych rozwoju tej choroby i zalecenia strategii terapeutycznej astmy uwzględniające zróżnicowanie stopnia ciężkości choroby. Wnikliwie przedstawia złożone, spaczone w astmie, procesy immunoregulacji na poziomie komórkowym i molekularnym. Jest to wartościowa część pracy stanowiąca studium wiedzy o astmie.

Uwaga: Jednak z obowiązku recenzenta zauważam, że sformułowanie („*eozyfilowy charakter zapalenia jest związany z odpowiedzią typu Th2*„ – podrozdział patogeneza) powinno być uzupełnione o informacje, że zapalenie eozyfilowe jest cechą astmy typu T2, a więc mediowanej aktywności zarówno komórek Th2 (alergiczej) jak i ILC 2 (niealergiczej).

Interesująca i cenną merytorycznie częścią dysertacji doktorskiej jest podrozdział traktujący o transformującym czynnikiem wzrostu β , genetycznej determinacji funkcji tego białka, występowaniu



i znaczeniu poszczególnych izoform w procesach biologicznych jako regulatorów syntezy, proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek odpowiedzi immunologicznej. Doktorantka w wyczerpujący sposób analizuje dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczące roli transformujących czynników wzrostu typu β w procesach immunoregulacji i odnosi je do patologii dróg oddechowych wskazując na plejotropowe oddziaływanie tego białka na wiele komórek biorących udział w rozwoju odczynu zapalnego i procesach homeostazy immunologicznej. Zwracając uwagę na prozapalny potencjał TGF- β zauważa, że wzmożona produkcja tego białka ma miejsce zarówno w eozynofilach, neutrofilach, mastocytach, monocytach, makrofagach, limfocytach T i B jak i komórkach nabłonka, śródbłonka i komórkach mięśni gładkich. Doktorantka sugeruje, że TGF- β pełni ważną rolę w rozwoju zapalenia i procesach przebudowy dróg oddechowych. Zagadnienie to jest ciągle przedmiotem dyskusji co w pełni uzasadnia cel badań Doktorantki zmierzający do oceny poszczególnych izoform TGF- β w patogenezie astmy oraz możliwości wykorzystania tego białka jako markera przebudowy dróg oddechowych i stopnia ciężkości choroby.

Zastosowana w pracy metodyka badań i analizy statystycznej jest najlepsza w swojej dziedzinie. Charakterystyka zarówno grupy chorych objętych badaniem jak i grupy kontrolnej jest bez zarzutu.

Doktorantka cytuje ponad 100 pozycji współczesnego piśmiennictwa dotyczącego fenomenu astmy opublikowanych w przeważającej większości w rozpoznawalnych na świecie czasopismach, w tym również badania Prof. Piotra Kuny, promotora niniejszej dysertacji.

Wyniki badań zostały przedstawione przejrzysto i poprawnie merytorycznie w tabelach i rycinach.

Wyniki badań Doktorantki stanowią istotny przyczynek do głębszego poznania patofizjologii astmy. Mają znamiona oryginalności w piśmiennictwie światowym. Lek. Marcelina Koćwin udowodniła, potwierdzając sformułowaną przez siebie hipotezę badawczą, że izoformy TGF- β 1 i TGF- β 2 pełnią istotną rolę w patogenezie astmy.

Dyskusja jest prowadzona wysoce poprawnie, zgodnie z obowiązującymi zasadami. Uwzględniła krytyczną interpretację badań własnych w odniesieniu do wyników dotychczas opublikowanych prac dotyczących roli TGF- β w patologii z innych obszarów medycyny, jak przerost i zwłóknieniu mięśnia sercowego, marskości wątroby czy też zwłóknieniu płuc. Jest to tym ważniejsze, że poszukiwanie dostępnych i czułych markerów określonej patologii jest ważnym celem badań współczesnej medycyny. Należy również podkreślić, że wyniki badań niniejszej dysertacji mogą mieć zastosowanie w udoskonaleniu objektywizacji wskazań do terapii biologicznej astmy co jest szczególnie ważne w świetle faktu, że jak podkreśla Doktorantka, eozynofilia osoczowa mająca krótki okres półtrwania nie odzwierciedla w pełni eozynofilii tkankowej w drzewie oskrzelowym. W tym kontekście, należy zauważyć wyniki pracy Kandydatki, które wskazują na związek TGF- β 1 TGF- β 2 z długotrwałym



przebiegiem choroby i istotnym zaburzeniem funkcji wentylacyjnej płuc co sugeruje możliwość wykorzystania tych parametrów w kwalifikacji do terapii biologicznej.

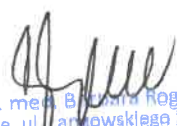
W podsumowaniu stwierdzam, że wyniki badań lek. Marceliny Koćwin będące przedmiotem niniejszej dysertacji stanowią istotny przyczynek do pogłębienia wiedzy dotyczącej immunopatofizjologii astmy, mechanizmu przewlekłego odczynu zapalnego toczącego się na terenie drzewa oskrzelowego i przebudowy struktury dróg oddechowych. Mają znamiona oryginalności w piśmiennictwie światowym. Stanowią inspirację do dalszych badań zmierzających do doskonalenia metod leczenia astmy czy też opracowania doskonalszych metod kwalifikacji do terapii biologicznej.

Przedstawioną mi do recenzji pracę lek. Marceliny Koćwin oceniam bardzo wysoko.

Praca ta w pełni odpowiada wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Niniejszym przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Marceliny Koćwin do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 15.11.2021


8356465 Prof. dr hab. med. B. Duma Rogala
41-800 Zabrze, ul. Langiewskiego 22
SPECJALISTA
chorób wewnętrznych
alergologii
immunologii klinicznej