

Warszawa, 5.12.2021r.

## OPINIA

o pracy na stopień doktora nauk medycznych

**lek. Marceliny Koćwin**

**pt. „Badanie roli izoform TGF- $\beta$  w patogenezie astmy”.**

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych liczy 95 stron i składa się z następujących rozdziałów: 1. Wstęp, 2. Cele i hipotezy badawcze, 3. Materiał i metody, 4. Wyniki, 5. Dyskusja, 6. Wnioski, 7. Piśmiennictwo (140 pozycji), 8 i 9 Streszczenia w języku polskim i angielskim. Pracę poprzedza wykaz użytych skrótów. Do pracy w wersji papierowej załączono płytę CD z wersją cyfrową pracy w formacie .pdf.

W 27 stronicowym wstępie podzielonym na kilka podrozdziałów Doktorantka w sposób bardzo zwięzły odniosła się do współczesnych definicji astmy oraz jej podziałów klinicznych, m.in. ze względu na etiologię, stopień ciężkości, stopień kontroli, podatność na stosowane leczenie oraz wyróżniane fenotypy tej choroby. Do tego ostatniego podrozdziału odnosi się dość szczegółowo, co jest uwarunkowane współczesnym zainteresowaniem badaczy fenotypami astmy, których wyróżniono już kilkadziesiąt, co pozwala nawet grupować je w klastry. W kolejnych podrozdziałach omawia podstawowe wskaźniki epidemiologiczne tej choroby, jej etiologię i złożoną patogenezę przechodząc dalej do opisu klinicznego, na podstawie którego rozpoznaje się astmę, by zakończyć tę część przypomnieniem współczesnych leków przeciwastmatycznych oraz zasad ich stosowania wg powszechnie akceptowanego stanowiska GINA. W dalszej części koncentruje się na roli białek z nadrodziny TGF- $\beta$  w patogenezie chorób alergicznych ze szczególnym uwzględnieniem astmy, omawiając budowę genów 3-ch izoform TGF- $\beta$  występujących u człowieka, i ich

sposób działania poprzez białka SMAD oraz inne drogi sygnałowe (kinazy MAPK, ERK JNK, p38, P13K). Kończy tę część rozważań omówieniem dotychczasowej wiedzy na temat roli TGF- $\beta$  w mechanizmach ustrojowych podkreślając sugestie niektórych badaczy o możliwym działaniu immunomodulującym tego rodzaju białek, zarówno przeciwzapalnym, jak i prozapalnym oraz o możliwym działaniu promującym remodeling dróg oddechowych.

Jak wynika z rozdziału: Cele pracy i hipotezy badawcze, praca Doktorantki dotyczyła oceny roli TGF- $\beta$  i jego izoform w patogenezie astmy szczególnie pod kątem wykorzystania go jako markera przebudowy dróg oddechowych i ciężkiego przebiegu tej choroby. Cele pracy są oryginalne. Doktorantka zaplanowała realizację tych celów poprzez odniesienie się do postawionych 4-ch hipotez badawczych, czy:

1. Wśród osób chorych na astmę ekspresja wszystkich izoform TGF- $\beta$  jest większa niż w populacji ogólnej,
2. Czy najsilniej związane z patogenezą astmy są izoformy TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ ,
3. Czy TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 mogą działać kumulatywnie w procesie patogenezы,
4. Czy wyższe stężenia poszczególnych izoform białek TGF- $\beta$  mogą korelować ujemnie z czynnością układu oddechowego, ocenianą za pomocą spirometrii,

Do badań zakwalifikowała 69 dorosłych osób w tym 41 pacjentów chorych na astmę i 28 zdrowych ochotników. Warunki włączenia do grupy badanej i wykluczenia z badania zostały precyzyjnie zdefiniowane. Opisy użytych metod badania klinicznego: punktowych testów skórnych oraz badania spirometrycznego z próbą rozkurczową, jak również opis stosowanych metod biochemicznych i analizy statystycznej nie budzą żadnych wątpliwości. Na przeprowadzenie badania została wydana zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o numerze RNN/31/14/KE z dnia 11 lutego 2014 r.

Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła w trzech podrozdziałach rozmieszczonych na 16 stronach tego rozdziału, posługując się 11 tabelami i 9 rycinami oraz ich opisami tekstowymi. Przyjęła dość nietypowy sposób tytułowania tabel pod tabelą, a nie w jej główce. Na rycinach zilustrowano różnice stężeń różnych izoform TGF- $\beta$  między osobami zdrowymi a chorymi na astmę oraz wyniki korelacji (Pearsona) stężeń izoform TGF- $\beta$  między sobą i z badanymi parametrami klinicznymi. Moim zdaniem szczególnie ciekawe są stwierdzenia, że stężenia TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 w grupie chorych na astmę były istotnie wyższe niż w grupie osób zdrowych oraz że w grupie zdrowych istnieją istotne korelacje między TGF- $\beta$ 2 a

wskaźnikami spirometrycznymi FEV1 i FC oraz między TGF- $\beta$ 3 a BMI, a w grupie chorych na astmę istotne korelacje pomiędzy TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 oraz obu tych izoform z wiekiem chorych na astmę.

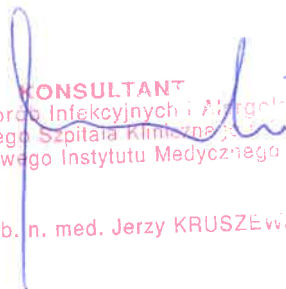
Krótką 16 stronicową dyskusją uzyskanych wyników jest wyczerpująca i kolejno odnosi do wszystkich wątków wykonanej pracy. Co godne podkreślenia, Doktorantka przedstawia tu też problemy w interpretacji uzyskanych wyników i budowania na ich podstawie wniosków, uwarunkowane przyjętym modelem badań, sposobem uzyskiwania i opracowywania materiału uzyskiwanego od badanych, które wynikały z faktu, że badanie musiało mieścić się w ramach obecnie przyjętych zasad etycznych i poszanowania praw pacjentów. Moim zdaniem, mimo respektowania tych ograniczeń udało się jej w 100% zrealizować cele jakie sobie postawiła podejmując to badanie i znalazła odpowiedzi na pytania zawarte w hipotezach badawczych, które zawarła we wnioskach, stwierdzając że:

1. Niewątpliwie, spośród trzech izoform TGF- $\beta$ , dwie z nich: TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 uczestniczą w patogenezie astmy, a TGF- $\beta$ 3 wydaje się odgrywać rolę raczej marginalną.
2. Stężenia TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 są istotnie wyższe u chorych na astmę niż u osób zdrowych i korelują z pogorszeniem wskaźników czynnościowych układu oddechowego (FEV1%/FVC oraz FEV1).
3. Stwierdzenia te sugerują, że może to wynikać z ich wpływu na procesy zapalne zachodzące w drogach oddechowych chorych na astmę i nasilać procesy przebudowy oskrzeli starszych chorych na astmę, a także z długotrwałym przebiegiem choroby. Dwie izoformy: TGF- $\beta$ 1 i TGF- $\beta$ 2 mogłyby być rozważane jako pośredni potencjalny marker przebudowy dróg oddechowych w astmie oskrzelowej.

Doktorantka ma świadomość, że jej badania nie zamykają tematu. Opierając się na uzyskanych wynikach logicznie wytycza kierunki dalszych badań z wykorzystaniem nie tylko stężeń izoform TGF- $\beta$  w surowicy krwi, ale i w indukowanej płwocinie, korelowanych z wynikami parametrów spirometrycznych oraz wskaźników grubości ścian oskrzeli w tomografii komputerowej wdech-wydech.

Praca napisana jest ładną, komunikatywną polszczyzną, cechuje ją logiczny wywód, właściwe uporządkowanie, rzadko spotykana zwięzłość i konkretność oraz logika w formułowaniu myśli, co warto jest podkreślić.

Podsumowując uważam, że lek. Marcelina Koćwin w swej pracy pt. „Badanie roli izoform TGF- $\beta$  w patogenezie astmy”, samodzielnie na podstawie wykonanych badań i analizy wyników uzyskała oryginalne informacje wnoszące ważny wkład do współczesnej wiedzy o molekularnych mechanizmach astmy. Doktorantka „otworzyła” w tym zakresie nowy temat, wykazała się bardzo dobrą znajomością poruszanych skomplikowanych problemów oraz dobrym opanowaniem zasad konstruowania racjonalnego doświadczenia i naukowej analizy uzyskanych wyników w realizacji postawionych celów. Wartą podkreślenia zaletą jej pracy jest konkret i zwięzłość. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka udowodniła założone hipotezy i sformułowała ciekawe, inspirujące do dalszych badań wnioski. Uważam też, że przedstawiona mi do oceny praca, praktycznie bez żadnych krytycznych uwag, w pełni spełnia przede wszystkim merytoryczne, ale też formalne warunki (określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) pracy na stopień doktora nauk medycznych. Uważam też, że z wymienionych wyżej powodów na pewno zasługuje na wyróżnienie. Wobec tego mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Marceliny Koćwin do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej obrony pracy.

  
KONSULTANT  
Kliniki Chorób Infekcyjnych i Alergicznych  
Centralnego Szpitala Klinicznego  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
prof. dr hab. n. med. Jerzy KRUSZEWCZAK