

 <p>Mazowiecki Szpital BRÓDNOWSKI</p>	<p>KLINIKA OTOLARYNGOLOGII CMKP Mazowiecki Szpital Bródnowski Sp. z o.o. BRÓDNOWSKIE CENTRUM KLINICZNE ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel. 22 326 5603 e-mail: otolaryngologia@brodnowski.pl Kierownik Kliniki: dr hab. n.med. Karolina Dżaman-prof.-CMKP</p>
---	---

Warszawa, dn. 10.09.2023 r.

Dr hab. n. med., prof. CMKP

Karolina Dżaman

Klinika Otolaryngologii CMKP

Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie

CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim Spółka z o.o.
03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8
tel. 22 326 56 02 fax. 22 326 58 49
www.cmkp.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Joanny Jeruzal-Świąteczkiej

pt. „Rola receptora smaku gorzkiego TAS2R38 w przewlekłym zapaleniu zatok

przynosowych z polipami nosa”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pt. „Rola receptora smaku gorzkiego TAS2R38 w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZzPN)” odnosi się do bardzo aktualnego zagadnienia, którym jest poszukiwanie czynników genetycznych predysponujących do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok. W świetle obecnej wiedzy, istnieje kilka hipotez i badań sugerujących potencjalne związki między genotypem receptora smaku gorzkiego TAS2R38 a predyspozycją do niektórych schorzeń, w tym nowotworów i przewlekłych chorób zapalnych. Mimo, że potwierdzono wiele czynników, które mogą przyczynić się do rozwoju PZZzPN, nadal znajomość zarówno mechanizmów schorzenia, jak i sposobów skutecznego leczenia jest niesatysfakcjonująca.

W piśmiennictwie niewiele jest danych dotyczących roli receptorów smaku znajdujących się poza obszarem jamy ustnej, a w szczególności receptorów smakowych zlokalizowanych w jamie nosowej i zatokach. Dlatego też wybór tematu pracy przez Doktorantkę uważam za trafny i oryginalny, pozwalający zgłębić problem o dużym znaczeniu klinicznym i społecznym, który dotychczas nie został wystarczająco poznany.

Praca ma układ typowy, liczy 103 strony i składa się z następujących części: spis treści, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki i dyskusja. Całość zamykają wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz wykaz skrótów. Zaproponowany podział na rozdziały i ich proporcja jest właściwa.

Spis treści jest czytelny i przejrzysty, obejmuje szczegółowy wykaz rozdziałów i podrozdziałów pracy.

We wstępie rozprawy, Doktorantka wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z tematem pracy, przytaczając rzetelny przegląd najnowszej literatury dotyczącej definicji, etiologii i epidemiologii PZZ, a także dotychczasowych badań nad rolą receptora smaku gorzkiego w patogenezie chorób zapalnych, nowotworowych i metabolicznych. W oparciu o szeroką wiedzę zwraca uwagę na dotychczasowy brak prac oceniających ekspresję receptora TAS2R38 w tkance polipów nosa. Jedyną drobną uwagę, jaką mam do tej części pracy jest wymienienie mukowiscydozy wśród chorób o genetycznie upośledzonych rzęskach nabłonka oddechowego. W mukowiscydozie zaburzenia dotyczą składu śluzu, a nie samej rzęski, stąd w przypadku mukowiscydozy właściwe byłoby raczej mówienie o genetycznym upośledzeniu transportu śluzowo – rzęskowego, a nie samej rzęski.

Doktorantka przedstawia pięć celów głównych pracy, wśród których wymienia próbę identyfikacji u chorych z grupy kontrolnej wariantów polimorficznych genu *TAS2R38* kodujących receptor smaku gorzkiego TAS2R38 i kolejno ocenę rozkładu tych polimorfizmów u chorych z PZZzPN oraz ich korelacji z zaawansowaniem choroby. Ponadto za cel pracy stawia zbadanie ekspresji receptora TAS2R38 w obu grupach i analizę zależności między tą ekspresją a zaawansowaniem procesu zapalnego. W mojej ocenie cele zostały sformułowane jasno i klarownie.

Badania prowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie badano ekspresję receptora TAS2R38, a materiał badawczy obejmował 146 osób, w tym grupę badaną stanowiło 107 pacjentów z PZZPzPN zakwalifikowanych do FESS i grupę kontrolną 39 osób poddanych operacji septoplastyki i/lub plastyki małżowin nosowych. W drugim etapie badano

polimorfizmy genu *TAS2R38*, gdzie grupę badaną stanowiło 106 chorych na PZZPzPN, a grupę kontrolną 438 ochotników. Doktorantka w sposób rzetelny opisuje kryteria włączenia i wyłączenia do obu grup, nie ustrzegła się tu jednak drobnych błędów rachunkowych. Niewłaściwie podała rozkład procentowy obu płci w grupie badanej I-ego etapu, odpowiednio 58,8% mężczyzn, 51,2% kobiet (zamiast 41,2%), co sumarycznie wynosi 110% zamiast 100%. Podobnie w drugim etapie, opisując grupę kontrolną 438 ochotników, uszczegółowiła, że było to 277 mężczyzn i 159 kobiet, co w sumie wynosi 436, a nie 438. W tabeli 2, opisując podział grupy ze wzg. na wiek wystąpienia pierwszych objawów omyłkowo wyróżniła grupę 16-14 rż., zamiast 16-40 rż. Detale te nie mają wpływu na dalsze wyniki oraz wnioski, niemniej wymagają korekty przed publikacją pracy.

W trakcie prowadzonych badań lek. Joanna Jeruzal-Świątecka zastosowała liczne metody badawcze. Do oceny stanu klinicznego i zaawansowania procesu chorobowego posłużyła się oceną endoskopową jamy nosa (klasyfikacja zaawansowania polipów według skali Lund-Kennedy), oceną obrazów TK zatok (skala Lund-Mackay), subiektywną oceną dolegliwości w skali VAS i w ankiecie SNOT-22. Przeprowadziła także badanie gustometryczne oceniające zdolność do odczuwania smaku gorzkiego fenyloctaminy (PTC), będącego ligandem badanego receptora smaku gorzkiego *TAS2R38*. Za pomocą metod badań genetycznych oceniała ekspresję rec. *TAS2R38* w tkance polipów nosa oraz małżowiny nosowej dolnej (badając poziom ekspresji 3 genów referencyjnych: genu dehydrogenazy gliceraldehydu 3-fosforanowego, genu 18S RNA oraz β -aktyny) oraz polimorfizmy receptora w próbkach krwi pacjentów. Wszystkie narzędzia diagnostyczne zostały szczegółowo opisane w Rozdziale Materiał i Metody. W mojej opinii dobór metod był adekwatny do współczesnych standardów diagnostycznych, a wyniki poddano stosownym analizom statystycznym. Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu Zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Zebrane dane zostały przedstawione w postaci wykresów i tabel opatrzonych komentarzem, ułatwiających analizę rezultatów. Wyniki uzyskane przez lek. Joannę Jeruzal-Świątecką potwierdziły występowanie wariantów polimorficznych genu *TAS2R38* w populacji polskiej z obecnością trzech najczęstszych diplotypów tego genu: PAV/PAV, AVI/AVI, PAV/AVI. Jednocześnie haplotyp AVI – niefunkcyjny haplotyp receptora smaku gorzkiego *TAS2R38*, znacznie częściej występował u pacjentów z PZZPzPN w porównaniu z grupą kontrolną. U homozygot z genotypem protekcyjnym receptora smaku gorzkiego (PAV/PAV) stwierdzono mniejsze zmiany zapalne w TK zatok przynosowych w porównaniu z pacjentami o diplotypach

PAV/AVI i AVI/AVI. Ekspresję receptora TAS2R38 wykazano u około 50% pacjentów z PZZzPN i blisko 72% pacjentów z grupy kontrolnej. Pacjenci z niższym stopniem zaawansowania klinicznego PZZzPN (niższe wyniki w skali VAS i TK) wykazali wyższą ekspresję TAS2R38.

Wyniki te mają swoje przełożenie praktyczne. W oparciu o przedstawione analizy Doktorantka wyciąga uzasadnione wnioski, że obecność receptorów smaku gorzkiego TAS2R38 w błonie śluzowej nosa, szczególnie w formie homozygotycznej PAV/PAV pełni funkcję protekcyjną, zmniejszając tendencję do rozwoju PZZzPN.

Wyniki otrzymane w pracy są bardzo interesujące z punktu widzenia klinicznego, ponieważ mogą stać się podstawą do terapii genowych celowanych w receptor TAS2R38, szczególnie u pacjentów z opornym na leczenie PZZzPN. Jednocześnie obserwacje dokonane przez Doktorantkę mogą służyć do diagnostyki i prognozowania przebiegu PZZzPN. Jak wskazują wyniki badań u osób niewrażliwych na smak gorzki (genotyp AVI/AVI) spodziewać można się bardziej nasilonych zmian zapalnych w zatokach przynosowych. Należy również podkreślić, że jest to pierwsze doniesienie naukowe, w którym potwierdzono ekspresję receptora TAS2R38 w tkance polipów nosa.

Dyskusja podzielona została przez Doktorantkę na 8 części szczegółowo omawiających każdy z aspektów poddanych badaniom i zakończona podsumowaniem. Autorka napisała ją w sposób ciekawy, świadczący o dokładnym zgłębieniu zagadnienia i dostępnej literatury. Doktorantka wykazała się w niej dojrzałością naukową i krytycznym podejściem zarówno do otrzymanych przez nią rezultatów, jak i przytaczanych doniesień z literatury.

Wnioski odnoszą się do uprzednio sformułowanych celów pracy i ściśle wynikają z uzyskanych wyników badań.

Rozprawę kończy zestawienie 176 pozycji piśmiennictwa zarówno polskiego, jak i anglojęzycznego. Na uwagę zasługuje fakt, że 25% bibliografii obejmują najbardziej aktualne doniesienia naukowe.

Rozprawa napisana jest poprawnie językowo i stylistycznie. W mojej ocenie jej najmocniejszą stroną są wyniki dające podstawy do opracowania nowych metod diagnostyki, a w przyszłości być może terapii opornego na leczenie PZZzPN.

Recenzując przedstawioną pracę, stwierdzam, że:

1. Praca lek. Joanny Jeruzal-Świąteczkiej jest samodzielny dorobkiem Doktorantki.
2. Dobór tematyki pracy był właściwy, a zastosowana metodologia adekwatna.
3. Materiał obejmował liczną i jednolitą grupę pacjentów, a metodologia po raz pierwszy ukierunkowana była na ocenę ekspresji rec TAS2R38 nie tylko w jamie nosa, ale także w tkance polipów nosa.
4. Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością zagadnienia, sprawną interpretacją wyników badań i umiejętnościami korzystania z literatury.
5. Praca wniosła szereg ciekawych informacji, mających przełożenie na praktykę kliniczną.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Joanny Jeruzal-Świąteczkiej z Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Głowy i Szyi w Łodzi napisana pod kierunkiem merytorycznym prof. dr hab. n. med. Wioletty Pietruszewskiej **spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn,zm.)**.

Pani Promotor pracy - prof. dr hab. n. med. Wioletcie Pietruszewskiej gratuluję Doktorantki i przedkładałam wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o Wyróżnienie pracy ze względu na wysoką wartość merytoryczną, innowację i przełożenie praktyczne wyników badań.

Karolina Dżaman

Kierownik Kliniki Otolaryngologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Karolina Dżaman, prof. CMKP