



WYDZIAŁ BIOLOGII
i OCHRONY ŚRODOWISKA

Uniwersytet Łódzki

UNIWERSYTET ŁÓDZKI

Wydział Biologii i Ochrony Środowiska

KATEDRA IMMUNOLOGII I BIOLOGII INFEKCYJNEJ

ul. St. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

tel. (0-48-42) 635-44-72, 635-44-73

faks: (0-48-42) 665-58-12

e-mail: innmik@biol.uni.lodz.pl

Jesteśmy częścią sieci
European University of
Post-Industrial Cities (UNIC)



UNIC

UNIWERSYTET ŁÓDZKI

Wydział Biologii i Ochrony Środowiska

INSTYTUT MIKROBIOLOGII,
BIOTECHNOLOGII I IMMUNOLOGII

ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

tel. (48-42) 635-44-63; faks (48-42) 665-58-18

e-mail: innmik@biol.uni.lodz.pl

3771
Rozprawy 1

Prof. dr hab. Magdalena Mikołajczyk-Chmiela

Łódź dnia 18.09.2023r.

Wydział Biologii i Ochrony Środowiska

Uniwersytet Łódzki,

Instytut Mikrobiologii Biotechnologii i Immunologii

Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej,

ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź,

Tel: (42) 6354186,

e. mail: magdalena.chmiela@biol.uni.lodz.pl

Prof. dr hab. n. med.

Monika Łukomska-Szymańska

Prodziekan ds. Nauki Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Al. Kościuszki 4, 90-419 Łódź

OCENA

Rozprawy doktorskiej Pani lekarz Joanny Jamroz-Brzeskiej

Celem przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej pt „ Zapalenie systemowe u młodszych i starszych chorych na astmę oskrzelową”, opracowanej przez Panią lekarz Joannę Jamroz-Brzeską było porównanie cech klinicznych i zapalenia ogólnoustrojowego u pacjentów dwóch grup wiekowych definiowanych jako osoby młodsze, pomiędzy 30 a 50 rokiem życia i osoby starsze, powyżej 65 roku życia, z potwierdzoną klinicznie astmą oskrzelową. Dane te posłużyły do oceny związku pomiędzy wyznacznikami zapalenia uogólnionego z cechami fizjopatologicznymi, czynnościowymi i klinicznymi astmy. Cel ten był realizowany poprzez ocenę stężenia w surowicy pacjentów cytokin prozapalnych, w tym IL-1, IL-6, receptora czynnika martwicy nowotworów - TNF- α i białka CRP. Oznaczenia obejmowały również ocenę całkowitego poziomu surowiczych przeciwciał klasy IgE oraz występowanie reakcji skórnej w odpowiedzi na powszechnie występujące alergen. Mając na uwadze, iż astma oskrzelowa, jako choroba o podłożu immunologicznym może się rozwijać zarówno u osób młodych, z optymalną aktywnością układu odpornościowego, jak również u osób w starszym wieku, u których aktywność układu odpornościowego ulega stopniowo wyciszeniu, wytypowanie wyznaczników zapalenia ogólnoustrojowego, które towarzyszą rozwojowi astmy i nasileniu objawów choroby, u pacjentów w tych dwóch przedziałach wiekowych, może mieć istotne znaczenie

diagnostyczne i kliniczne, ze względu na wybór potencjalnego sposobu leczenia i kontrolę choroby. Heterogenność astmy rozwijająca się wraz z wiekiem może być przyczyną zróżnicowanej odpowiedzi pacjentów na leczenie i co za tym idzie jego efektów. We Wstępie pracy Autorka zwraca uwagę na brak uniwersalnych kryteriów rozpoznawania astmy w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia, w porównaniu do pacjentów młodszych, co stwarza znaczne trudności diagnostyczne, głównie będące wynikiem zróżnicowania klinicznego przebiegu choroby i fizjologicznych zmian w układzie oddechowym. Podkreśla również znaczenie tzw. wielochorobowości u osób starszych, która jest powszechna i może mieć istotny wpływ na przebieg astmy. W tym kontekście zwraca uwagę na otyłość, choroby naczyniowe, choroby psychiczne, a nade wszystko na trudności w różnicowaniu astmy i przewlekłej choroby obturacyjnej płuc prowadzącej do nieodwracalnego zwężenia dróg oddechowych i objawów duszności. Podjęte przez Autorkę badania, mierzące do wskazania komponentów zapalnych układu odpornościowego, które mogą być wyróżnikami astmy w zależności od wieku są ważne ponieważ wiedza w tym zakresie może okazać się przydatna w przewidywaniu przebiegu choroby i wyborze sposobu leczenia, w tym w opracowaniu tzw. personalizowanej terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty uważam cel pracy za uzasadniony, choć formułując go myślę, że Autorka mogła wypunktować badania składające na ocenę ogólnoustrojowego stanu zapalnego (punkt 2) oraz cech klinicznych astmy (punkt 1).

Praca została przygotowana w formie monografii według schematu typowego dla prac doświadczalnych. Wytlumaczenie koncepcji badań zostało poprzedzone wstępem teoretycznym, w którym Autorka przedstawiła sytuację epidemiologiczną dotyczącą astmy w Polsce i na świecie, scharakteryzowała czynniki etiologiczne tej choroby, opisała jej przebieg, znaczenie układu odpornościowego gospodarza prezentując m.in. zwięzłą charakterystykę wybranych rozpuszczalnych komponentów odpowiedzi nieswoistej, jak również mechanizmy komórkowe, kluczowe dla rozwoju i różnicowania astmy, wyróżniając tzw. fenotyp eozynofilowy lub neutrofilowy oraz tłumacząc udział limfocytów T pomocniczych i regulatorowych reprezentujących mechanizmy odporności adaptacyjnej swoistej. Opracowany przez Doktorantkę Wstęp stanowi dobre wprowadzenie do podjętych w pracy badań porównawczych. **Uwaga edytorska, ostatni akapit na stronie 22 w rozdziale Wstęp jest powtórzeniem informacji zawartych w drugim akapicie na str. 18.**

Rozdział Materiał i metody został opracowany poprawnie, choć moim zdaniem nieco zbyt oszczędnie, zwłaszcza w zakresie charakterystyki stosowanych wyznaczników klinicznych np. Rozdział rozpoznanie astmy. Cytuję „ Astmę rozpoznano na podstawie kryteriów GINA 2018, na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i dodatkowych badań”. Moim zdaniem opis powinien być szerszy z wyróżnieniem konkretnych kryteriów, typu badania fizykalnego i rodzaju badań dodatkowych. Ta sama uwaga dotyczy podrozdziałów dotyczących pozostałych badań rozpoznawczych, w tym testu kontroli astmy, oceny duszności, rozpoznania astmy trudnej, rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, alergicznego nieżytu nosa, czy rozpoznania chorób współtowarzyszących. W opisie metod brakuje informacji o sposobie otrzymywania surowicy do badań i warunkach jej przechowywania. Zwłaszcza temperatura i czas przechowywania mogą mieć wpływ na wyniki oznaczeń wskaźników biologicznych takich jak cytokiny.

Uwaga edytorska do części Materiały i metody. Standardowo dane dotyczące źródła stosowanych odczynników i materiałów powinny zawierać: nazwę producenta, miasto oraz państwo, a w przypadku USA także stan.

Grupę badaną stanowili pacjenci z objawami astmy objęci opieką medyczną w Klinice Immunologii i Alergii w Centralnym Szpitalu Uniwersyteckim w Łodzi. **Choć badania dotyczyły pacjentów chorych na astmę określonych jako osoby starsze lub osoby młodsze, których wyniki badań są w pracy porównywane, wydaje się, iż w badaniach mogłyby być uwzględnione również osoby z wykluczoną astmą, w porównywalnym wieku, jako tzw. grupy kontrolne.** Brak takich grup odniesienia utrudnia wykluczenie efektów zależnych wyłącznie od wieku i chorób towarzyszących, zwłaszcza w grupie osób starszych. Bowiem poziomy IL-6, TNF- α , a zwłaszcza białka CRP mogą być powiązane z chorobami przewlekłymi, w tym naczyniowymi czy cukrzycą, której często towarzyszy tzw. metaboliczna endotoksemia związana z zaburzeniem funkcji barierowej nabłonka jelita.

Wyniki badań, z podziałem na poszczególne zadania, zostały opisane w rozdziale IV i zobrazowane w formie rycin i dokumentacji tabelarycznej z uwzględnieniem wyników analizy statystycznej. Do analizy wyników Autorka wykorzystwała właściwe metody statystyczne dla przyjętej liczebności grup.

Opis wyników obejmuje:

1. Charakterystykę grup badanych z uwzględnieniem wieku i płci, wieku wystąpienia objawów astmy oraz momentu zdiagnozowania choroby. Uwzględniono również ocenę duszności, stanu czynnościowego płuc, nikotynizm oraz choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca, choroby tarczycy, chorobę refluksową oraz chorobę zwyrodnieniową stawów.
2. Analizę kliniczną chorych z uwzględnieniem kontroli astmy, występowania zaostrzeń choroby, występowania chorób alergicznych lub uczuleń na postawie skórnych testów alergicznych i pomiaru poziomu całkowitego stężenia IgE w surowicy.
3. Dane o sposobie leczenia astmy.
4. Ocenę wyznaczników wentylacyjnych z uwzględnieniem poziomu tlenu azotu w wydychanym powietrzu.
5. Porównanie wyznaczników zapalenia ogólnoustrojowego na podstawie surowiczego stężenia białka CRP, TNFR1 i IL-6

Autorka po dokonaniu licznych analiz porównawczych zaproponowała wyznaczniki różnicujące grupę osób starszych z astmą od grupy osób młodszych z tą chorobą. Wyznaczniki te obejmowały:

- zdiagnozowanie astmy u osób starszych w wieku około 55 lat zaś w grupie osób młodszych w wieku około 26 lat,
- czas trwania astmy u osób starszych średnio przez 19 lat a w grupie osób młodszych przez 17 lat, co zdaniem Autorki pozostaje w związku z dłuższym czasem trwania zapalenia ogólnoustrojowego w starszej grupie wiekowej,

- rzadsze występowanie atopii u osób starszych, ocenianej na podstawie poziomu IgE
- niższe współczynniki wydolności oddechowej, w powiązaniu z silniejszą obturacją w dolnych drogach oddechowych,
- częstsze występowanie chorób towarzyszących,
- stosowanie większej liczby leków,
- wyższe stężenia surowiczych wyznaczników stanu zapalnego: białka C-reaktywnego, TNFR1 oraz IL-6.

Z Wniosków zamieszczonych w pracy, biorąc po uwagę jej cel, najistotniejsze wydaje się wykazanie, iż u pacjentów starszych z astmą istotnie wyższe są wyznaczniki przewlekłego stanu zapalnego, które korelują z cechami fizjologicznymi, czynnościowymi i klinicznymi astmy, co pozwala sugerować, że przewlekłe zapalenie ogólnoustrojowe może być związane z patogenezą astmy. Jakkolwiek dalsze badania byłyby interesujące z uwzględnieniem analiz dla wiekowo dobranych grup wiekowych pacjentów z wykluczoną astmą.

Uwagi językowe i edytorskie:

Autorka nie uniknęła pewnych błędów stylistycznych. Np. na str. 52 cytuję „...porównywaliśmy pacjentów z astmą starszą w wieku 65 lat z pacjentami z astmą młodszą w wieku 30-50 lat”, na str. 53 cytuję „ astma alergiczna....charakteryzuje się uczuleniem IgE na alergeny....”, W Tabeli 10 jako alergeny wymienione są m.in. kot, pies, drzewa, co jest dużym uproszczeniem. Chodzi o konkretne antygeny występujące u zwierząt lub roślin. Wszystkie tego typu nieścisłości zaznaczyłam w egzemplarzu recenzowanej pracy do wglądu Doktorantki, co może być pomocne w opracowaniu pracy do druku.

Uwagi metodyczne:

Generalna uwaga dotyczy braku rozwinięcia większości skrótów stosowanych w całej rozprawie, co stanowi utrudnienie w śledzeniu treści pracy. Zwyczajowo w tego typu opracowaniach, a także publikacjach oryginalnych zamieszcza się zestawienie stosowanych skrótów podając rozwinięcie skrótu w języku polskim i angielskim. Tę samą procedurę stosuje się przy pierwszym wprowadzeniu skrótu w tekście. Ponadto rozwinięcia skrótów powtarza się w tabelach lub rycinach zawierających wyniki. Brakuje też, być może oczywistych dla lekarza specjalizującego się w badaniach dotyczących astmy, informacji na temat sposobu kontroli astmy, wg określonej skali punktowej, oceny duszności, czy stanu czynnościowego oraz parametrów wentylacyjnych (FEV, FVC, MEF, Fres, AX). W odniesieniu do przyjętej konkretnej skali dobrze by było podać zakresy punktowe, odpowiadające badanym wyznacznikom, na wzór tzw. Systemu Sydney stosowanego rutynowo w badaniach histopatologicznych.

Recenzując pracę, nasunęło mi się kilka pytań merytorycznych. Prosiłabym Doktorantkę o odniesienie się do nich.

Odnosząc się do podziału astmy ze względu na mechanizm komórkowy, na formę eozynofilową lub neutrofilową, zwraca uwagę informacja, iż astma eozynofilowa występuje częściej u osób

starszych. Dalej Autorka cytuje wyniki badań Sammer'a i współpracowników, które wskazują, że degranulacja eozynofiliów pod wpływem interleukiny 5 jest wyraźnie zmniejszona u starszych pacjentów pomimo podwyższonej eozynofilii. Jakie jest wytłumaczenie tego zjawiska?

Prosiłabym Doktorantkę również o rozszerzenie informacji na temat większej oporności osób, zwłaszcza kobiet, z astmą o późnym początku, mających cytuję „tendencję do bycia niealergicznymi”, na leczenie kortykosteroidami.

Chciałabym aby Doktorantka podsumowała swoje interesujące wyniki badań porównawczych w kontekście ich przydatności w codziennej praktyce medycznej, w diagnostyce i planowaniu leczenia astmy, która biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań i informacje literaturowe stanowi bardzo trudne wyzwanie zarówno w grupie osób młodych, jak i osób starszych.

Podsumowując, wyniki zaprezentowane w pracy są źródłem cennych danych dotyczących wybranych biomarkerów surowiczych ogólnoustrojowego przewlekłego stanu zapalnego, które potencjalnie mogą być powiązane z patogenezą astmy. Oznaczone biomarkery mogą okazać się przydatne w diagnostyce, przewidywaniu i monitorowaniu przebiegu choroby oraz wyborze postępowania leczniczego, w tym potencjalnie immunomodulacyjnego. Uzyskane w pracy wyniki mają zatem wartość poznawczą i potencjalnie aplikacyjną. Praca spełnia kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w zakresie nauk medycznych oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Wysiłek włożony przez Doktorantkę w wykonanie badań i przeprowadzenie analiz porównawczych i jego efekt w formie monografii upoważniają mnie do przedłożenia Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie Pani lekarz Joanny Jamroz-Brzeskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Magdalena Mikołajczyk-Chmiela

KIEROWNIK
Katedry Immunologii i Biologii Infekcyjnej UŁ


prof. dr hab. Magdalena Mikołajczyk-Chmiela