



Warszawa, 11 września 2023

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**Mgr Marty Muchy**

**Tytuł rozprawy: „Rola naturalnych komórek limfoidalnych u dzieci chorych na przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.” Łódź, 2023**

**Promotor: Dr hab. n med. Paweł Majak**

Rozprawa doktorska poddaje analizie niezwykle istotny problem zdrowotny dotyczący zapalenia zatok przynosowych, szczególnie w kontekście Polski, gdzie zaniedbania środowiskowe odgrywają istotną rolę jako jeden z najpoważniejszych czynników prowadzących do przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) u dorosłych u dzieci. Według danych projektu GA2LEN ocenia się, że aż 15% populacji Polaków doświadcza tych schorzeń, a najbardziej narażone są dzieci. Objawy tego schorzenia to uczucie zatkania nosa, nadmierna produkcja i wyciek wydzieliny oraz ból twarzy. Przyczyny PZZP są zróżnicowane i obejmują nawracające infekcje, alergie i narażenie na drażniące czynniki, takie jak smog czy dym tytoniowy. Warto zaznaczyć, że dzieci, które uczęszczają do żłobka lub przedszkola, są bardziej narażone na te schorzenia, co wynika z ich niedojrzałego układu immunologicznego. Przewlekłe zapalenie zatok, jeśli nieleczone, może prowadzić do powikłań, takich jak zapalenie ucha środkowego i problemy z rozwojem mowy, a więc niebagatelne problemy rozwojowe rzutujące na przyszłe życie dziecka. Dotychczasowa wiedza dotycząca stosowania donosowych sterydów u dzieci z przewlekłym zapaleniem zatok jest skąpa, mimo, że większość z nas przepisuje donosowe sterydy tym pacjentom, a część z lekarzy, nie-pediatrów masowo robi to poza wskazaniami rejestracyjnymi. Dlatego też z ogromnym zainteresowaniem brałem do ręki tę dysertację.

W kontekście wspomnianego zagadnienia, istotnym aspektem jest badanie roli komórek pierwszej linii obrony nieswoistej, w tym naturalnych komórek limfoidalnych (ILC) w zapaleniu zatok przynosowych u dzieci. Te komórki odgrywają kluczową rolę w obronie organizmu przed infekcjami oraz w regulacji procesów immunologicznych w błonach śluzowych nosa i zatok.

Komórki ILC pełnią funkcje zarówno komórek prezentujących antygen, inicjujących odpowiedź immunologiczną, jak i komórek efektorowych, wytwarzając cytokiny i chemokiny. Wyróżniamy trzy główne podtypy ILC: ILC1, ILC2 i ILC3, z różnymi funkcjami i reakcjami na bodźce. Szczególnie interesujące są ILC1, które są aktywowane przez cytokiny i odgrywają istotną rolę w zwalczaniu infekcji wewnątrzkomórkowych. ILC2 z kolei wpływają na naprawę tkanek w odpowiedzi na infekcje zewnątrzkomórkowe, a ILC3 są zaangażowane w obronę przed bakteriami i grzybami. Badanie tych komórek w kontekście zapalenia zatok przynosowych może przynieść istotne wnioski dotyczące mechanizmów immunologicznych i potencjalnych celów terapeutycznych.

Przedstawiona rozprawa doktorska miała na celu ocenę roli naturalnych komórek limfoidalnych (ILC) w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych u dzieci. Główne cele badania obejmowały ocenę związku między występowaniem różnych podtypów ILC (ILC1, ILC2 i ILC3) w nabłonku nosa a nasileniem objawów choroby oraz analizę wpływu leczenia przeciwzapalnego donosowymi glikokortykosteroidami (dnGKS) na dynamikę występowania ILC. Badanie przeprowadzono na grupie 63 dzieci w wieku od 4 do 8 lat z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych.

#### Najważniejsze odkrycia pracy obejmują:

1. Wykazanie skuteczności klinicznej donosowych sterydów (dnGKS) u dzieci od 4 r.ż. w przewlekłym zapaleniu zatok.
2. Wykazanie skuteczności dnGKS w zapaleniu nie-eozynofilowym, skutkującym spadkiem liczebności komórek ILC3 w nabłonku nosa (wpływ na odpowiedź immunologiczną).
3. Obserwacja, że terapia donosowym GKS u dzieci z PZZP prowadzi do istotnej poprawy klinicznej i korelacji z bioróżnorodnością mikrobioty nosowo-gardłowej.
4. Wykazanie istotnej zależności między liczbą komórek ILC1 w nabłonku nosa a nasileniem objawów PZZP (a zatem ILC1 mogą odgrywać kluczową rolę w patogenezie choroby, zwłaszcza w przypadku nasilonych objawów).
5. Zaobserwowanie że zmiany w mikrobiocie odbijają się na liczebności komórek ILC3, co wskazuje na wpływ bioróżnorodnej mikrobioty na odpowiedź immunologiczną i nasilenie lub jego zmniejszenie w PZZP u dzieci.

Głównym wnioskiem z badań doktorantki, mgr Marty Muchy jest skuteczność donosowej sterydoterapii u dzieci z PZZP już od 4 roku życia i pozytywny wpływ takiego leczenia na aktywność komórek odporności nieswoistej, kontrolę odpowiedzi immunologicznej oraz skład i liczebność mikrobioty. To odkrycie może otwierać nowe perspektywy terapeutyczne w leczeniu przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych u dzieci.

Artykuły stanowiące trzon rozprawy zostały przyjęte do druku i opublikowane w trzech artykułach: dwa artykuły w czasopiśmie krajowym (praca oryginalna i praca przeglądowa) i jednym bardzo renomowanym czasopiśmie międzynarodowym (JAMA Pediatrics), więc należy przyjąć za pewnik, że recenzenci tych czasopism ze starannością ekspertów w dziedzinie odnieśli się do zastosowanej metodologii badawczej oraz opisu wniosków i dyskusji uzyskanych wyników. Ze swojej strony dodam tylko, że w mojej ocenie zastosowane metody badawcze były adekwatne, analiza statystyczna nie budzi wątpliwości, a artykuły zostały napisane zgodnie z przyjętymi międzynarodowymi standardami.

Podczas lektury tej pracy nasunęły mi się następujące wątpliwości:

1. Badanie miało charakter otwarty, co może skutkować subiektywnością w ocenie wyników. Badanie podwójnie zaślepienie mogłoby pozwolić uniknąć tych wątpliwości.
2. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku badawczym, a próba badawcza była stosunkowo mała, co ogranicza ogólną reprezentatywność wyników i utrudnia ich generalizację do innych populacji dzieci z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych. Większa próba i badanie w wielu ośrodkach mogłyby dostarczyć bardziej ogólnych wniosków, co w żadnym stopniu nie przekreśla wagi tych wyników.
3. Nie jest dla mnie jasne, czy w badaniu nie uwzględniono wpływ innych czynników, takich jak poziom edukacji rodziców czy sytuacja finansowa rodziny, na jakość życia dzieci i ich rodzin, ocenianych kwestionariuszem SN-5 i czy badano także wpływ przyjmowania leków (np. leków na astmę) na jakość życia dzieci i ich rodzin.
4. Brak długoterminowego follow-up dla identyfikacji potencjalnie negatywnych skutków leczenia GKS w dłuższym okresie obserwacji (np. opóźnienie wzrostu czy wpływ na oś hormonalną).

Warto podkreślić, że autorzy w dyskusji pracy odnoszą się do ograniczeń tego badania, wskazując na potrzebę dalszych, bardziej rozbudowanych badań w tej dziedzinie

Przedłożona rozprawa doktorska prezentuje znaczący poziom wiedzy merytorycznej w dziedzinie nauk medycznych. Według mojej oceny, ta praca doktorska stanowi interesujący wkład w dziedzinie wiedzy na temat leczenia przewlekłego zapalenia zatok u dzieci oraz charakterystyki zjawisk immunologicznych i mikrobiologicznych towarzyszących PZZP u dzieci.

Doktorantka pracowała w dużym zespole badawczym, ale jej wkład w prezentowane publikacje był dominujący, obejmując pomysł i koncepcję wszystkich badań, gromadzenie i opracowywanie danych oraz przygotowanie manuskryptów z odpowiednimi cytowaniami (co zostało

potwierdzone przez odpowiednie poświadczenia współautorów), co świadczy o wysokim poziomie ogólnej wiedzy teoretycznej i jej zdolności do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Podsumowując, wyniki przedstawione w rozprawie są bardzo wartościowe z perspektywy praktyki pediatrycznej a analiza immunologiczna pogłębia naszą wiedzę na temat zjawisk towarzyszących stanowi zapalnemu w błonie śluzowej nosa i zatok, co stanowi oryginalną obserwację zjawiska biologicznego i rozwiązanie problemu naukowego.

### **Wniosek końcowy**

Przedstawiona rozprawa, w formie zbioru opublikowanych prac z dodanym wstępem i streszczeniem, spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. "Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce" (Dz.U. 2021 poz. 478 ze zm.) dotyczące szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim oraz rozpraw na stopień doktora nauk medycznych. Praca ta wnosi istotny wkład w badania nad leczeniem i zrozumieniem przebiegu stanu zapalnego w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych i dzieci .

Z uwagi na bardzo wysoki wskaźnik oddziaływania pracy z JAMA (IF >26), niemal nie widywany w przewodach doktorskich w Polsce wnioskuję o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.

Z tego względu, mam ogromną przyjemność zwrócić się do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie mgr Marty Muchy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Wojciech Feleszko

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
Nr 4762962