

Prof. dr hab. Krzysztof Zwierz
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, profesor emerytowany
15-564 Białystok ul. Zagłoby 15
e-mail : kszwie@gmail.com
kom, 664939 382

Białystok, dn. 07.12.2021

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Kowalik pt. **„Funkcja kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF oraz inne aspekty molekularne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.”**

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych dotyczy 11% ludności Europy co tłumaczy zainteresowanie patogenezą przewlekłego zapalenia zatok przynosowych lek. med. Katarzyny Kowalik pracującej w Klinice Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko –Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Celem rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Kowalik pt. **„Funkcja kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF oraz inne aspekty molekularne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych”** jest analiza zjawisk epigenetycznych dotyczących kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF oraz innych aspektów molekularnych występujących w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.

Praca doktorska lek. med. Katarzyny Kowalik jest oparta na cyklu 3 prac:

1. **Katarzyna Kowalik, Elżbieta Sarnowska, Mariola Popko-Zagor: Aspekty molekularne patofizjologii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, Otorinolaryngologia-przegląd kliniczny, 2019; tom 18; 75-88. Lista MNIŚW czasopism punktowanych: 5**
2. **Katarzyna Kowalik, Martyna Waniewska-Łęczycka, Elżbieta Sarnowska, Natalia Rusetska, Janusz Sierdziński, Mariola Popko-Zagor: Role of Chromatin Remodeling Complex SWI/SNF and VDR in Chronic Rhinosinusitis, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2020 Mar;29(3):313-323. doi: 10.17219/ acem/117683. Lista MNIŚW czasopism punktowanych: 40 Impact factor: 1,727**
3. **Katarzyna Kowalik, Martyna Waniewska-Łęczycka, Elżbieta Sarnowska, Natalia Rusetska, Alicja Chrzan, Marcin Ligaj, Mariola Popko-Zagor; The SWI/SNF complex in eosinophilic chronic rhinosinusitis, Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2021 Apr;41(2):159-167. doi:**

10.14639/0392-100X-N0760. Lista MNiSW czasopism punktowanych: 100 Impact factor: 2,124

Sumaryczny wynik MNiSW: 145

Sumaryczny impact factor: 3,851

Dostarczona do recenzji praca obejmuje 94 strony maszynopisu, w tym 22 tabele, 14 ryci ni 103 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego z ostatnich lat.

We **wstępie**, Autorka zwięźle, ale wyczerpująco opisała klasyfikację, patofizjologię ,genetykę, epigenetykę oraz leczenie zachowawcze i operacyjne przewlekłego zapalenia zatok przynosowych a(PZP) a także kompleks remodelujący chromatynę typu SWI/SNF i jego rolę w PZZP.

Celem pracy było określenie funkcji kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz przedstawienie innych mechanizmów molekularnych zaangażowanych w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.

Materiałem badawczym były fragmenty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych pacjentów operowanych w klinice Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Badania molekularne pobranych tkanek oraz wyprowadzonych z tych tkanek liniach komórkowych przeprowadzono w Zakładzie Onkologii Molekularnej i Translacyjnej Centrum Onkologii w Warszawie zgodnie z wytycznymi komisji bioetycznej (opinia nr 209/2016) oraz deklaracją Helsińską.

Wyniki Doktorantka określiła i przeanalizowała na poziomie białka ekspresję głównych podjednostek kompleksu SWI/SNF (BRG 1, BRM i BAF 155) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP), i skorelowała wielkości nacieku eozynofilowego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z danymi klinicznymi w grupach ePZZP i nePZZP.

Omówienie wyników i rzeczowa dyskusja są przeprowadzone wyczerpująco, zwięźle i logicznie, co świadczy o znajomości literatury przedmiotu oraz dojrzałości naukowej Doktorantki

Na podstawie analizy wyników i dyskusji, Autorka doszła do następujących wniosków:

1. Istotne różnice w ekspresji białka podjednostek SWI/SNF w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w PZZP w porównaniu z grupą kontrolną wskazują na istotną rolę kompleksu SWI/SNF w patogenezie PZZP.
2. Stwierdzenie istotnej dodatniej korelacji ekspresji białka BAF 155 z poziomem ekspresji VDR potwierdza istotny związek kompleksu SWI/SNF z witaminą D i jej metabolizmem. Zależność jakości kompleksu SWI/SNF od witaminy D może mieć istotne znaczenie w patofizjologii PZZP.
3. Stymulacja linii komórkowych z błony śluzowej ludzkiego nosa przez LPS, SEB i witaminę D3 istotnie zmieniła ilość transkryptu genów kompleksu SWI/SNF, co wskazuje na istotny potencjał terapeutyczny witaminy D3 w odniesieniu do błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.
4. Negatywna korelacja pomiędzy ekspresją podjednostek SWI/SNF a liczbą eozynofili w krwi i tkankach u pacjentów z PZZP sugeruje, że eozynofilia i eozynofilowy naciek zapalny w tkankach są połączone z obniżoną ekspresją podjednostek kompleksu SWI/SNF, a przez to gorszym przebiegiem PZZP.
5. Pozytywna korelacja intensywności nacieku eozynofilowego błony śluzowej zatok przynosowych ze skalą L-M i SNOT-22 sugeruje pozytywną zależność zawansowania objawów klinicznych PZZPzPN od wielkości nacieku eozynofilowego błony śluzowej zatok przynosowych.
6. Naciek eozynofilowy w tkankach z błony śluzowej nosa (HPEC) jest lepszym kryterium diagnostycznym dla ePZZP i nePZZP niż liczba eozynofili w krwi obwodowej (BEC).
7. Negatywna korelacja BEC i HPEC z podjednostkami SWI/SNF może być kluczowym wskaźnikiem niepowodzenia leczenia u pacjentów z ePZZP. Prawdopodobnie pacjenci z niższym poziomem ekspresji SWI/SNF wykazują oporność na steroidy i nie reagują na typową terapię PZZP.
8. Wartości BEC i HPEC umożliwiają nowy sposób klasyfikacji pacjentów z PZZP na grupę z eozynofilowym oraz nie-eozynofilowym PZZP oraz mogą sugerować opcje leczenia PZZP.
9. Dodatkowo korelacje liczby eozynofili w nacieku zapalnym oraz negatywne korelacje ekspresji podjednostek kompleksu SWI/SNF z wynikami klinicznymi dają możliwość dokładniejszego, niż to dotychczas było możliwe, oszacowania nasilenia i rokowania ePZZP.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca doktorska lek. med. Katarzyny Kowalik pt: "Funkcja kompleksu remodelującego chromatynę typu SWI/SNF oraz inne aspekty molekularne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych" zakresem stosowanych metod i otrzymanych wyników, a także sposobem dokumentacji wyników odpowiada pracom doktorskim i spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz .U. Nr 65 poz.595 ze zm. Dz. U. z 2005r nr 164, poz.1365) oraz Rozporządzeniu Ministra Edukacji Narodowej i Sportu w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, z dnia 15 stycznia 2004 roku (Dz .U. Nr 15, poz. 128) stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora.

Przedkładam wniosek Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Kowalik do dalszych etapów przewodu doktorskiego



Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zwierz

Białystok, dn. 07.12.21