

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Piorunek  
Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej  
Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

*TP*  
*Aleczny*

Poznań, dnia 31.10.2022 r.

**Recenzja**  
**rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych**  
**i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**mgr Małgorzaty Proboszcz**

pt. „Fenotypowanie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie  
wybranych cech klinicznych i markerów stanu zapalnego układu oddechowego”

**Promotor: dr hab. n. med. Tadeusz Przybyłowski**

**Promotor pomocniczy: dr n. med. Patrycja Nejman-Gryz**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należą do najczęściej występujących, przewlekłych chorób układu oddechowego o niejednorodnym przebiegu i odpowiedzi na leczenie. Według najnowszego raportu GINA astma dotyczy od 1 do 18% populacji w różnych krajach świata. Raport GOLD z 2022 roku przytacza szacunkowe dane zawarte w sprawozdaniu Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) z 2017 roku, określając częstość występowania POChP na 3,92%. Uwzględniając różnice w zastosowanych metodach ankietowych, kryteriach diagnostycznych i analitycznych należy przypuszczać, że uzyskana wartość jest niedoszacowana i może w rzeczywistości wynosić około 10%. Diagnostyka i leczenie astmy oraz POChP opierają się na aktualizowanych każdego roku wytycznych GINA i GOLD. Dokumenty te zawierają także charakterystykę fenotypów klinicznych ułatwiających postawienie rozpoznania i wybór leczenia. Klasyczna definicja fenotypu odzwierciedla obserwowalne cechy pacjenta, określone interakcją genotypu i czynników środowiskowych. Fenotypy kliniczne nie definiują mechanizmów

patofizjologicznych leżących u podstaw rozwoju procesu zapalnego, jednak ich identyfikacja przyczyniła się do ujawnienia heterogeniczności w różnych aspektach astmy i POChP. Doktorantka zwraca uwagę, że badania nad fenotypami powinny obejmować kompleksowo wszystkie wymiary choroby obturacyjnej, począwszy od oceny genów oraz komórek, wydzielanych mediatorów zapalenia i zmian zachodzących w tkankach, poprzez manifestacje kliniczne, kończąc na diagnostyce obrazowej i badaniach czynnościowych. Jak zaznacza pani mgr Małgorzata Proboszcz, stawia to duże wyzwanie zarówno przed lekarzami praktykami jak i badaczami. Dla pierwszych stanowi to konieczność szerszego spojrzenia i pogłębionej analizy każdego przypadku chorego na astmę i POChP, dla drugich poszukiwania nowych kierunków badań i zależności kształtujących złożone fenotypy obu chorób. Wynikiem współpracy klinicysty i naukowca powinno być uzyskanie precyzyjnego rozpoznania i spersonalizowanie terapii.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Małgorzaty Proboszcz, specjalisty biologii molekularnej jest wynikiem posiadanego wykształcenia i wieloletniego doświadczenia klinicznego oraz rzetelnie prowadzonych badań, realizowanych w ramach projektów badawczych, w których Doktorantka była kierownikiem i wykonawcą. Dysertacja dotyczy bardzo ważnego klinicznie i naukowo zagadnienia oraz posiada bezsprzecznie aspekty praktyczne.

Na rozprawę doktorską mgr Małgorzaty Proboszcz składają się cztery spójne tematycznie, oryginalne prace naukowe, opublikowane w języku angielskim, w recenzowanych czasopismach. Dotyczą one zagadnień heterogenności procesów zapalnych w drogach oddechowych scharakteryzowanych na podstawie wybranych markerów zapalenia w odniesieniu do manifestacji klinicznej chorób obturacyjnych. Wszystkie artykuły są opracowaniami zbiorowymi, w dwóch spośród nich Doktorantka jest pierwszym autorem. Współczynnik oddziaływania- IF prac stanowiących przedmiot dysertacji jest wysoki i wynosi 19,883 a punktacja MEiN= 450. Część opisowa pracy zawiera dane epidemiologiczne oraz charakterystykę klasycznych fenotypów, patogenezę i zapaleń w chorobach obturacyjnych. Rozprawa liczy 115 stron i stanowi typowy układ dla tego typu prac doktorskich. Składa się z wykazu publikacji, spisu treści, wykazu stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Zawiera wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody badawcze oraz cztery pełnotekstowe publikacje,

podsumowanie i wnioski. Uzupelnienie stanowią opinie komisji bioetycznej i oświadczenia współautorów publikacji o ich procentowym udziale w powstaniu prac. Rozprawę zamyka spis 60 pozycji piśmiennictwa (nie uwzględniając piśmiennictwa zacytowanego w cyklu publikacji). Wysunięte przez Doktorantkę wnioski odpowiadają na postawione założenia i cele badawcze pracy, zostały sformułowane precyzyjnie, w przemyślany sposób oraz zawierają ważne wskazówki praktyczne i wyznaczają nowe kierunki badań na przyszłość.

Cykl publikacji przedłożony do recenzji, zawiera szczegółowe omówienie wyników badań uzyskanych przez Doktorantkę w oparciu o złożoną, wieloczynnikową analizę ekspresji i interakcji wybranych mediatorów zapalenia oraz określonych parametrów klinicznych astmy i POChP.

W artykule zamieszczonym w *Journal of Inflammation Research*, Doktorantka wykazała zróżnicowanie profilu zapalenia w drogach oddechowych w grupach chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby obturacyjnej i brak swoistości w odniesieniu do rozpoznania klinicznego choroby i wyników badań czynnościowych. Udowodniła, że podwyższone stężenie białek cytokinowych związane jest z procesem zapalnym dróg oddechowych, który odgrywa kluczową rolę w patogenezie chorób obturacyjnych.

W pracy opublikowanej w *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, pani mgr Małgorzata Proboszcz stwierdziła brak korelacji pomiędzy liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej i w drogach oddechowych u chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią POChP. Nie wykazała również korelacji pomiędzy zwiększeniem wartości FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela a liczbą eozynofiliów we krwi i w płwocinie indukowanej oraz korelacji między liczbą eozynofiliów a nasileniem objawów choroby i wartościami parametrów czynnościowych. Niezmiernie ważne i interesujące z klinicznego punktu widzenia było wykazanie przez Doktorantkę zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych i nadreaktywności oskrzeli aż 3/4 chorych na POChP. Spostrzeżenie to w powiązaniu z objawami klinicznymi ma kluczowe znaczenie przy planowaniu skutecznej terapii.

Kolejne opracowanie zamieszczone w renomowanym czasopiśmie *Cells*, powstało w oparciu o zaadoptowany na potrzeby badania eksperymentalnego model

trójwarstwowej hodowli in vitro z wykorzystaniem ludzkich komórek pierwotnych uzyskanych od pacjentów chorych na astmę i POChP. Badanie miało na celu ocenę ekspresji TSLP, IL-33 i IL-17A w monocytach pochodzących z komórek dendrytycznych hodowanych wspólnie z nabłonkiem oddechowym i makrofagami pochodzącymi od chorych. Doktorantka udowodniła, że największa ekspresja mRNA dla TSLP oraz ekspresja receptora TSLP zachodzi w komórkach dendrytycznych pochodzących od chorych na astmę. Wykazała brak występowania różnic w ekspresji mRNA dla IL-17A i IL-33 oraz brak różnic między liczbą komórek dendrytycznych z ekspresją receptorów IL17RA i ST2 pomiędzy chorymi na astmę i POChP. Potwierdziła, że zaobserwowane interakcje pomiędzy komórkami strukturalnymi a napływowymi kształtują odpowiedź immunologiczną w drogach oddechowych. Przedstawione w pracy, złożone oddziaływania międzykomórkowe, mogą kształtować zapalenie w drogach oddechowych i stanowić ważny czynnik w patogenezie chorób obturacyjnych.

W pracy opublikowanej w *Cytokine* dotyczącej zachowania wybranych markerów zapalenia, Doktorantka udowodniła znaczącą rolę IL-25 oraz makrofagów CD206+ z ekspresją IL17RA w patogenezie astmy, w szczególności atopowej.

**Podsumowując**, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, na którą składają się cztery prace oryginalne i część opisowa, stanowi prawidłowo i rzeczowo napisane opracowanie, świadczące o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej. Każda z prac składająca się na cykl publikacji została oceniona pod względem formalnym i merytorycznym przez niezależnych recenzentów i opublikowana w oddzielnym renomowanym czasopiśmie. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki i zastosowane metody badawcze mają charakter nowatorski i stanowią istotny wkład w rozwój badań naukowych ukierunkowanych na wyjaśnienie procesów zapalnych dróg oddechowych i patogenezę chorób obturacyjnych. Treści zawarte w publikacjach budzą duże uznanie dla ich autorki. Uświadamiają czytelnikowi, jak bardzo złożone zależności kształtują procesy zapalenia i ile pracy podpartej rzetelną wiedzą trzeba włożyć, aby powstało coś ważnego. Klasyczna definicja fenotypu odzwierciedla tylko obserwowalne cechy pacjenta. Doktorantka badając szereg interakcji na poziomie komórkowym i molekularnym oraz udział mediatorów zapalenia w odniesieniu do zaawansowania

choroby przyczyniła się do pogłębienia wiedzy na temat kształtowania fenotypów astmy i POChP. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku 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.) i dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr Małgorzaty Proboszcz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej dużą wartość merytoryczną i nowatorskie podejście do zagadnień związanych z zapaleniem dróg oddechowych i patogenezą chorób obturacyjnych.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Piorunek

*prof. dr hab. n. med. Tomasz Piorunek*  
specjalista chorób dróg oddechowych, internista  
9778303