

dr hab. n. med. Katarzyna Górka  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
katarzyna.gorska@wum.edu.pl

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Tytuł: **Wpływ leczenia biologicznego omalizumabem na remodeling dróg oddechowych oraz na parametry kliniczne u pacjentów z ciężką alergiczną astmą oskrzelową.**

Autor: **lek. Weronika Zastrzeżyńska**

Promotor: **dr hab. n. med. Jerzy Soja, Profesor UJ**

Astma jest jedną z najczęstszych chorób układu oddechowego, której rozpowszechnienie, zgodnie z przewidywaniami, będzie nadal rosło w kolejnych latach. Astma jest chorobą heterogenną, w patogenezie której kluczową rolę odgrywa zapalenie, które może prowadzić do przebudowy dróg oddechowych, zwanej remodelingiem. W dobie wziewnych glikokortykosteroidów leczenie astmy może być niezwykle skuteczne. Jednak istotnym problemem zdrowotnym pozostaje astma ciężka, oporna na standardowe leczenie, która prowadzi do pogorszenia jakości życia, wymaga większych nakładów finansowych, w konsekwencji może prowadzić do inwalidztwa oddechowego, a wreszcie przedwczesnego zgonu. Nadzieją dla pacjentów są leki biologiczne dedykowane dla tej wybranej grupy chorych. Omalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciw IgE było pierwszym lekiem biologicznym dostępnym dla polskich pacjentów. Wpływ leków biologicznych na obraz kliniczny chorych na astmę stale jest ustalany.

Przedstawiona do recenzji praca pt. „**Wpływ leczenia biologicznego omalizumabem na remodeling dróg oddechowych oraz na parametry kliniczne u pacjentów z ciężką alergiczną astmą oskrzelową**” wpisuje się dobrze w ten nurt badawczy.

### **Formalna ocena rozprawy**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Weroniki Zastrzeżyńskiej „**Wpływ leczenia biologicznego omalizumabem na remodeling dróg oddechowych oraz na parametry kliniczne u pacjentów z ciężką alergiczną astmą oskrzelową**” jest cyklem 3 prac opublikowanych w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu, z łącznym

współczynnikiem oddziaływania IF równym 3,789 i 150 punktami MNiSW. Prace zostały opublikowane w latach 2018-2021 i we wszystkich doktorantka jest pierwszym autorem. Pierwsza praca została opublikowana w czasopiśmie *Przeгляд Lekarski*, które nie posiada IF, dwie pozostałe w czasopiśmie *Journal of Asthma* z IF 1,899 i 70 punktami MNiSW. Całość stanowi jeden uzupełniający się cykl powiązany tematycznie. Na podstawie oświadczeń doktorantki i współautorów, można stwierdzić, że na wszystkich etapach powstawania prac doktorantka miała swój istotny indywidualny wkład merytoryczny.

Recenzowana dysertacja składa się z wykazu stosowanych skrótów, stosunkowo krótkiego wprowadzenia, opisu materiału i metod, sformułowanych celów badawczych, podsumowania wyników każdej z trzech prac, wniosków, wykazu piśmiennictwa, streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim, kopii 3 publikacji stanowiących rozprawę doktorską oraz oświadczeń autorów określających indywidualny wkład w powstanie w/w publikacji. Praca doktorska liczy łącznie 73 strony, z których 25 stron stanowią wchodzące w skład cyklu opublikowane artykuły naukowe. Całość jest wsparta przez merytoryczne uzasadnienie i poparta 53 aktualnymi pozycjami piśmiennictwa.

We wstępie doktorantka zwięźle przedstawiła zagadnienie ciężkiej astmy alergicznej oraz możliwego wpływu omalizumabu (terapii anty-IgE) na zmiany strukturalne i obraz kliniczny w tej grupie chorych, wyprowadzając tym samym przyjęte w badaniu cele. Ta część rozprawy doktorskiej mogłaby być bardziej obszerna i szczegółowa, a cele bardziej doprecyzowane, gdyż pierwszy cel badania został zdefiniowany: „Głównym celem naszego badania była ocena nie tylko skuteczności leczenia omalizumabem...”. Brakuje podania konkretnych, mierzalnych punktów końcowych rozumianych jako te służące do oceny skuteczności leczenia.

W części „Materiały i metody” przedstawione zostały kryteria włączenia i wykluczenia, ogólny plan badania oraz szczegółowe cele. Kryteria włączenia były zdeterminowane przez kryteria włączenia do programu lekowego B.44, jednak z racji na profil II Katedry Chorób Wewnętrznych oraz Oddziału Klinicznego Pulmonologii i Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie wydaje się, że pacjenci raczej byli pełnoletni. Czy zatem jako granica wieku nie powinno być wskazanie „>17 r.ż.”, a nie tak jak jest „> 12r.ż.”?

Ponadto w punkcie 9e kryteriów włączenia zabrakło definicji utrwalonej obturacji. W tej części również wymieniono szczegółowe cele badania, gdzie ponownie opisanie celu jako: „Ocena skuteczności...” jest mało precyzyjne.

W tej części zabrakło informacji o opinii Komisji Bioetycznej na temat planowanych w ramach pracy doktorskiej badań, informacji tej również nie znalazłam w pierwszej z cyklu publikacji.

## Merytoryczna ocena rozprawy

Cykl rozpoczyna publikacja: *“Efficacy of omalizumab in severe allergic asthma – preliminary experience from the University Hospital in Cracow, Poland”*. Populacja badana to 31 chorych na ciężką astmę zakwalifikowanych do leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego NFZ. Pacjenci byli oceniani w punkcie kwalifikacji, po 16, 52 i 104 tygodniach leczenia omalizumabem. To właśnie w tej pracy nieprecyzyjnie sformułowane są cele (*„The aim of our study was to assess the efficacy of omalizumab in patients treated in our center for severe allergic asthma”*). Co więcej kolejny wymieniony cel: *„...and to explore which clinical and laboratory markers might characterize the subjects who responded or did not respond to the treatment”* nie został uwzględniony podczas formułowania wniosków. Na stronie 16 w ostatnim akapicie w części poświęconej omówieniu wyników doktorantka nawiązuje do remodelingu drzewa oskrzelowego, który nie jest przedmiotem badań tej konkretnej pracy. Ponadto z obowiązku roli recenzenta zauważam, że na stronie 15 wprowadzono tabelę do której nie umieszczono podpisu, ani nie uwzględniono odwołania do niej w tekście.

W tej publikacji nie znalazłam informacji na temat opinii Komisji Bioetycznej, która to informacja dotycząca zatwierdzenia protokołu badania przez właściwą Komisję Bioetyczną i uzyskania pisemnej świadomej zgody na udział w badaniach znalazła się w pracy 2 i 3.

W pracy drugiej: *„Omalizumab may decrease thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in bronchial mucosa of severe allergic asthmatics”* oceniono wpływ omalizumabu na zmiany strukturalne w drogach oddechowych w odniesieniu do poprawy klinicznej i nacieku zapalnego. W badaniu wzięło udział 13 chorych na ciężką astmę u których dwukrotnie, w odstępie czasu, wykonano badanie bronchoskopowe. W tym ważnym badaniu dowiedziono, że omalizumab, skuteczny w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej, może również zmniejszać niekorzystne zmiany strukturalne dróg oddechowych, szczególnie w odniesieniu do depozycji fibronektyny.

Na uwagę zasługuje fakt, że materiał uzyskany podczas bronchoskopii w tej szczególnej grupie chorych jest unikatowy, a wyniki niezwykle cenne. W mojej ocenie doświadczenie ośrodka w tym obszarze zasługuje na zauważenie i odnotowania chociażby w opisie procedury. W omówieniu wyników można było mocniej zwrócić uwagę na tę unikatowość i wartość badanego materiału oraz na doświadczenie zespołu, szczególnie że mówimy o procedurze inwazyjnej jaką jest bronchoskopia z pobraniem wycinków i wykonaniem BAL u chorych z ciężką astmą. Jednocześnie zdanie: *“In the present study, we have demonstrated*

*for the first time that fibronectin deposits decrease after the omalizumab therapy*”, które znalazło się dopiero w piątym akapicie Dyskusji, mogłoby być wcześniej zaakcentowane, bo jest dowodem na oryginalność badania i innowacyjność uzyskanych wyników.

W publikacji trzeciej: „*Effect of omalizumab on bronchoalveolar lavage matrix metalloproteinase in severe allergic asthma*” oceniono wpływ leczenia omalizumabem na stężenie wybranych metaloproteinaz (MMP) w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF). Wyniki badania sugerują, że terapia omalizumabem jest związana ze zmniejszonym stężeniem MMP w BALF w grupie pacjentów z ciężką astmą alergiczną, co wiązało się ze zmniejszeniem grubości błony podstawnej. Praca bardzo wartościowa, materiał i wyniki innowacyjne, jednak ponownie doktorantka nie uwydatniła wartości tych pionierskich wyników w pierwszych zdaniach dyskusji.

Wartym zauważenia jest fakt, że wszystkie prezentowane prace zawierają w swojej strukturze podrozdziały poświęcone ich ograniczeniom, których podjęcie świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki.

Reasumując przedstawione w niniejszej recenzji sugestie i uwagi krytyczne, w głównej mierze mają charakter marginalny lub polemiczny i nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy. Przedstawione w pracy doktorskiej wyniki są cennym wkładem poznawczym dla potencjalnych mechanizmów działania omalizumabu w ciężkiej astmie alergiczej. Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie danych opartych o ocenę materiałów pozyskanych na drodze bronchoskopii, które to materiały są unikatowe. Co więcej pokuszę się o stwierdzenie, że wyniki prezentowanych prac mogły zostać opublikowane w czasopiśmie o wyższych współczynnikach oddziaływania, niż to zostało uczynione.

## WNIOSKI

Stwierdzam zatem we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Weroniki Zastrzeżyńskiej pt.: „**Wpływ leczenia biologicznego omalizumabem na remodeling dróg oddechowych oraz na parametry kliniczne u pacjentów z ciężką alergiczną astmą oskrzelową**” 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.)”.

Zatem zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Katarzyna Górka

*Katarzyna Górka*