

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarz Izabeli Knyziak- Mędrzyckiej

**„ANALIZA WYSTĘPOWANIA SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ IgE OCENIANYCH
TECHNIKĄ PRECYZYJNEJ DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ U DZIECI**

Z PODEJRZENIEM ALERGII

ORAZ U DZIECI Z ROZPOZNANĄ CELIAKIĄ”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Emilia Majsiak

Ocena ogólnej wiedzy teoretycznej kandydatki

Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie medycyna w specjalności alergologia (szczególnie alergie IgE-zależne) oraz gastroenterologia (zwłaszcza odnośnie celiakii). Przypominając definicje alergii (w tym pokarmowej) doktorantka wymieniła jako naturalne dwa kluczowe mechanizmy: IgE zależny i komórkowy, zwracając uwagę także na możliwe ich współwystępowanie, co natychmiast plasuje podjęte badania na wysokiej pozycji, gdyż wielu badaczy skupia się nadal wyłącznie na zależności atopowej, IgE-zależnej. Alergia – swoista reakcja nadwrażliwości przebiegająca z udziałem mechanizmów immunologicznych w odpowiedzi na powtórny kontakt z alergenem. Na str. 21 doktorantka pisze- cytuję: „*Reakcje alergiczne typu I mogą przebiegać z udziałem immunoglobuliny E (IgE), np. alergia atopowa lub z udziałem mechanizmów niezależnych od IgE – alergia nieatopowa (przeciwciała innych klas, komórek zapalnych).*” A może także hapteny i reakcje typu IV, skoro w drugim zdaniu były reakcje typu I? Wszak komórki zapalne biorą udział w kilku mechanizmach wg Gella i Coombsa (KB).

Dowodem na biegłą orientację w aktualnym poziomie wiedzy w alergologii stanowi informacja ze strony 28 o tym, że istnieją 2 prace wykluczające i jednocześnie 4 prace wskazujące na możliwość współwystępowania celiakii i alergii. Podobne znaczenie w ocenie ma niepozorny cytat ze strony 24 wskazujący na możliwe przenikanie i oddziaływanie alergenów zarówno w drogach oddechowych jak i błonie śluzowej przewodu pokarmowego czy skórze. Podobnie oceniam znajomość zagadnienia tzw. rozprzestrzeniania molekularnego (strona 25).

Na stronie 22 i 23 została przedstawiona epidemiologia astmy, w której doktorantka niechcący sugeruje -w mojej ocenie oczywiście, że choroba ta wygasa od roku 1997. Czy aby na pewno spadek zachorowania wygląda tak, jak Pani podała za literaturą: 1997= ponad 20%-w niektórych krajach- wg ISSAC, 2008 = 9-11% wg ECAP w Polsce, 2018 = 9,1 % w grupie

wiekowej siedmiolatek oraz = 4,9 % u młodzieży 16-17 lat w Krakowie -wg Mazur, Czarnobiliska i wsp.). Proszę o wyjaśnienie tych 3 pytań na obronie.

Przedmiot rozprawy doktorskiej (założenia i cel pracy)

Przedmiotem rozprawy doktorskiej Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej sformułowanym w celu pracy jest rozwiązanie problemu naukowego roli diagnostyki molekularnej u dzieci w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci z celiakią. Stanowi to oryginalne podejście w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze diagnostyki, a także ujawnia nowe, wręcz podstawowe aspekty nakładania się procesów patologicznych o przeciwstawnych mechanizmach, w tym przypadku alergii atopowej oddechowej i choroby autoimmunologicznej, jaką jest celiakia. Podnosi to wagę podjętej tematyki do poziomu zbliżonego do badań podstawowych, a niektóre wykryte zależności do rangi odkryć naukowych.

Ocena metodyk. Dobór zastosowanych metod badawczych: doktorantka szczegółowo i trafnie opisuje zastosowane metody, podając odpowiednie źródła. Należy jednocześnie stwierdzić, że skrupulatna analiza trafnie wybranych i użytych w pracy metod badawczych, podobnie jak sumiennej ich realizacji w warunkach realnej codzienności budzi uznanie dla samej doktorantki, jak i do zespołu promoterek oraz ośrodków badawczych w których wykonano zaplanowane procedury i ich opracowania. Metody statystyczne zastosowane w pracy i jej składowych są wzorowe.

Opis i omówienie wyników badań z dyskusją

Zamieszczone w rozdziale „Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską” liczne tabele są poprawne, dobrze skomentowane i logicznie ujęte. Dyskusja jest wyczerpująca i zwięzła. Kilka drobnych zastrzeżeń zauważonych przez recenzenta:

Cytat ze strony 14: „Wśród najczęstszych 10 alergenów uczulających dzieci z CD znalazło się 7 alergenów wziewnych i 2 alergeny pokarmowe.” Recenzent dodał 7 do 2 i uzyskał 9, a nie 10. Ten oczywisty błąd „cyferkowy” wyjaśniono na następnej stronie, gdzie ten dziesiąty alergen był pokarmowy (orzech laskowy, jabłko, orzech arachidowy). W tym miejscu kolejne wyrazy uznania dla wiedzy i umiejętności doktorantki. Mianowicie prawidłowo zalicza ona wykryte w wymienionych źródłach pokarmowych faktycznie uczulające molekuly Cor a 1, Mal d 1 i Ara h 8 jako należące do podrodziny PR-10, czyli kluczowej w Polsce grupy alergenów powietrzno-pochodnych. Cytaty strona 15: „Przeprowadzone badania pokazały, że: 1. Profil uczulenia oparty na oznaczeniach sIgE wobec ekstraktów i molekuł alergenowych ze szczególnym uwzględnieniem alergenów pokarmowych wielkiej ósemki u dzieci w Polsce różnił się w porównaniu do innych krajów”. Zdaniem recenzenta (KB) wskazane wcześniej w tekście rozprawy przykłady ilustrują z czego to prawdopodobnie wynika- tzn., z różnego narażenia na określone alergeny powietrzno-pochodne (Bet v 1) czy inne nawyków żywieniowe danych populacji. „5. Prawie połowa dzieci z nowo rozpoznaną CD była uczulona na minimum jeden alergen, przy czym nie stwierdzono u nich uczulenia na alergeny zbóż zawierających gluten.” Zdaniem recenzenta KB warto dodać, że w odróżnieniu od skąpej literatury ten fragment badań ma cechy ważnego odkrycia naukowego. Praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników będzie polegać na wdrożeniu diagnostyki alergologicznej w przypadkach celiakii trudnych obecnie do leczenia z powodu nierozpoznanej alergii atopowej nakładającej się na chorobę podstawową.

Ocena wniosków Analiza przedstawionych przez doktorantkę celów podjętych badań, zastosowanych metodyk oraz uzyskanych wyników w połączeniu z wnioskami wykazuje nieznaczną niespójność. Na przykład: brak w założeniach pracy zamiaru porównania z danymi piśmiennictwa światowego, a jednocześnie znajdujemy to w pierwszym głównym wniosku rozprawy. Z drugiej strony w celu pierwszym jest zamiar ocenić wyniki IgE dla molekuł w różnych grupach wiekowych, lecz ten zamiar, choć świetnie zrealizowany i opisany w omówieniu wyników, nie trafił do wniosku końcowego. Nieco brakuje podkreślenia krzyżowej roli wykrytych homologów Bet v 1 zarówno w pokarmach jak i w pyłku brzozy. Warto tu dodać, że piśmiennictwo potwierdza kluczową rolę np. Bet v 1, jako termolabilnego alergenu wspólnego dla pyłku brzozy, leszczyny oraz wielu surowych owoców, orzechów, a nawet ziół i warzyw. Dodam, że w pracach stanowiących trzon rozprawy znajduje się tabela wskazująca na fakt, że Bet v 1 jest -po molekułach traw- najczęściej wykrywanym panalergenem w teście ALEX 2. Ten ważny z mojego punktu widzenia wynik nie został wystarczająco podkreślony w końcowych rezultatach badań.

Forma rozprawy doktorskiej

Rozprawę doktorską stanowi praca pisemna, w postaci zbioru 5 opublikowanych i ściśle powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w tym wyodrębniony udział w pracach zbiorowych, każdorazowo zaopatrzonych w oświadczenia współautorów zezwalające na użycie danych w niniejszej rozprawie lekarz Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej. W częściach będących samodzielnymi opracowaniami doktorantki praca jest napisana poprawnym językiem, zgrabna stylistycznie i gramatycznie. Recenzent odnotowuje ten aspekt z wielką przyjemnością. Oczywiście także prace opublikowane charakteryzuje wysoka jakość merytoryczna i językowa.

Piśmiennictwo

Badania oparto o wysoko punktowane własne pozycje zespołowe (łącznie IF: 24.3227) oraz trafnie dobrane piśmiennictwo. A propos literatury wśród 54 prawidłowo dobranych cytacji znaleziono zdecydowaną większość, bowiem 35 pozycji z ostatnich 5 lat (2023 – 2019). Jedyne drobne dostrzeżone przez recenzenta uchybienie to pozycja 5 ze strony 105 cytata: „Obtułowicz (brak imienia!). Alergologia. PZWL, Warszawa 2017: 67.(literówka)

Ocena układu pracy

Układ pracy oparty na opublikowanych, wzorowo wykonanych zespołowych opracowaniach naukowych, poddanych redakcyjnym ocenom i recenzjom peer review jest rzadko spotykany i dowodzi wysokiego poziomu ośrodka, w którym zrealizowano badania będące podstawą rozprawy. Zawartość wszystkich 5 prac w oryginale oraz logiczne i wnikliwe komentarze doktorantki wiążące wspomniany cykl prac w docelową całość zasługują na wysoką ocenę i stanowią dowód umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Do rozprawy doktorskiej dołączono streszczenie w języku angielskim oraz (z racji języka angielskiego opublikowanych artykułów stanowiących zrab pracy) - polskim.

Podsumowanie

W ocenie recenzenta wyróżnić należy staranność i wieloaspektowość opracowania wyników i analiz zebranego materiału. Zebrane w ten sposób dane pozwoliły na sformułowanie ciekawych wniosków, zgodnych z założeniami i celami pracy, a częściowo

sformułowanych w oparciu o analizę piśmiennictwa. W szczególności należy pochwalić wysoka rangę przytoczonych artykułów zbiorowych wykonanych z istotnym udziałem doktorantki o łącznym IF ponad 24 punkty, a MNISW: 660.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej na stopień doktora nauk medycznych stanowi oryginalne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego (w ramach zespołu badawczego, z należyty precyzyjnym określeniem Jej znaczącego udziału). Ponadto wykazuje Jej ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej i umiejętność prowadzenia samodzielnej pracy naukowej. W mojej ocenie spełnia wymagania stawiane tego typu zadaniom i pomimo drobnych usterek opisanych w recenzji, kwalifikuje się jako podstawa do uzyskania stopnia doktora medycyny, tym bardziej, że badania dotyczą niezmiernie aktualnego i mało poznanego problemu nakładania się mechanizmów alergii atopowej i autoagresji (celiakia) jako potencjalnej przyczyny trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Powiązane tematycznie artykuły stanowiące trzon rozprawy zawierają cechy odkrycia naukowego w postaci udowodnienia cech alergii atopowej wziewnej, a nie tylko pokarmowej, w celiakii. Wnoszą przez to określony wkład do nauki i dowodzą posiadania wiedzy, krytycyzmu i pasji badawczej ich współautorki, a zarazem samodzielnej autorki rozprawy doktorskiej. Lekarz Izabelę Knyziak-Mędrzycką charakteryzuje w ocenie recenzenta wysoka umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam przeto zaszczyt prosić Wysoką Radę Naukową Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o przyjęcie mojej pozytywnej recenzji i podjęcie dalszych kroków w przewodzie lekarz Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej, na podstawie pozytywnej oceny wszystkich punktów wynikających z wymagań określonych w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2028 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r.poz.1668 ze zm.).

Prof. dr hab. med. Krzysztof Buczyłko

Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Akademia Nauk
Stosowanych we Włocławku

Wniosek o wyróżnienie

Zgłaszam wniosek o wyróżnienie autorki analizowanej rozprawy lekarz Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej na podstawie pozytywnej oceny wszystkich punktów wynikających z wymagań określonych w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2028 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r.poz.1668 ze zm.)

Prof. dr hab. med. Krzysztof Buczyłko

Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Akademia Nauk
Stosowanych we Włocławku

4