

Dr hab. n med. Katarzyna Plata- Nazar
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdańsk, 6 lipca 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarz Magdaleny Beaty Pawłowicz

zatytułowanej

**„Ocena stężenia interleukiny-10
oraz uczulenia na komponenty alergenowe pyłków roślin
u dzieci z alergią na pokarmy”**



RPU/5477/2023
Data: 2023-07-12
UMB

W związku z Uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 30.05.2023 r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Choroby alergiczne stanowią obecnie powszechny problem w populacji pediatrycznej. Według dostępnych danych częstość występowania alergii w tej grupie wiekowej szacuje się na około 6-8% populacji u niemowląt oraz 3-4% u dzieci starszych.

Alergia na pokarmy uważana jest za pierwszą manifestację choroby alergicznej u dzieci, jednak dokładne dane epidemiologiczne nie są znane. Według ostatnich obserwacji częstość jej występowania wzrasta, nasila się stopień ciężkości, istnieje większe ryzyko przewlekłości.

Zarówno objawy kliniczne, jak i spektrum uczulających alergenów zmieniają się wraz z wiekiem; u młodszych dzieci dominuje nadwrażliwość na alergeny pokarmowe pochodzenia zwierzęcego, u starszych – na alergeny pochodzenia roślinnego. Szczególną grupę stanowią pacjenci pediatryczni ze współistnieniem uczulenia na alergeny pokarmowe i wziewne, stwarzając duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne oraz skłaniając do poszukiwania nowych metod badawczych i tworzenia indywidualnych schematów postępowania.

Interleukina 10 to cytokina przeciwzapalna, przeciwalergiczna, przy czym jej plejotropowe, immunoregulujące działanie stanowi nadal wyzwanie dla wielu badaczy.



Dlatego, już na wstępie, pragnę podkreślić, że tematyka pracy została wybrana bardzo dobrze, a opracowane w niniejszej monografii wyniki stanowią będą znaczący wkład naukowy w obszarze powyższego zagadnienia.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lekarz Magdaleny Beaty Pawłowicz obejmuje 102 strony, na które składa się 10 typowych rozdziałów. Poszczególne rozdziały przygotowane zostały w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, przy czym zwraca uwagę staranne i czytelne ich przygotowanie. Również opracowanie graficzne jest przejrzyste, a zawarte tabele i ryciny są przemyślane i czytelne.

W pierwszym rozdziale, który stanowi WSTĘP, lekarz Magdalena Beata Pawłowicz przedstawia aktualne definicje i klasyfikacje niepożądanych reakcji pokarmowych oraz alergii pokarmowej. Szczegółowo omawia objawy kliniczne alergii na pokarm w zależności od patomechanizmu i lokalizacji narządowej. Następnie w oparciu o najnowszą wiedzę Autorka porządkuje definicje i podział alergenów pokarmowych, z uwzględnieniem komponent alergenowych i ich znaczenia klinicznego.

Zgromadzone informacje na temat alergenów i możliwych reakcji krzyżowych, sposób ich opracowania świadczą o doskonałej znajomości bieżącej literatury przez Autorkę, umiejętności doboru odpowiednich publikacji z ogromnego obszaru źródeł, jaki jest obecnie dostępny w dziedzinie alergologii i immunologii. Bardzo istotny jest również fakt, iż przedstawione dane znajdują odniesienie do wiedzy i praktyki klinicznej, co często bywa trudne.

W dalszej części WSTĘPU Autorka omawia dostępne metody diagnostyki alergologicznej, gdzie oprócz dokładnie zebranego wywiadu i badania przedmiotowego, pomocne są dodatkowe metody pozwalające na wykrycie uczulenia na alergeny odpowiedzialne za wystąpienie objawów.

W alergii IgE- zależnej są to przede wszystkim: punktowe testy skórne, oznaczanie przeciwciał alergenowo swoistych IgE (asIgE) w stosunku do konkretnych alergenów i komponent alergenowych.

Diagnostyka uczulenia IgE- niezależnego, zwłaszcza na pokarmy, nastęrcza wiele trudności ze względu na brak wiarygodnych biomarkerów i złotym standardem w diagnostyce pozostaje doustna próba prowokacji pokarmowej.

W ostatnich latach pojawiły się inne, nowe metody diagnostyczne stosowane w alergologii, np.: ocena aktywności limfocytów B, profil limfocytów T, test aktywacji bazofili (ang. *basophil activation test*, BAT), czy ocena cytokin. Do cytokin istotnych w diagnostyce alergii oraz określaniu ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej należą interleukiny, ze szczególnym uwzględnieniem interleukiny-10 (IL-10), ale także IL-4, IL-13, IL-25, IL-33 oraz transformujący czynnik wzrostu beta (ang. *transforming growth factor* – β 1, TGF- β 1).



Autorka szczegółowo omawia zalety oraz wady poszczególnych metod i świadomie podkreśla, że tak dostępny wachlarz badań dodatkowych stwarza szansę na dokładną analizę indywidualnego profilu uczuleniowego pacjenta z uwzględnieniem reakcji krzyżowych i oceną ryzyka wystąpienia anafilaksji.

CELE przedstawionej mi do recenzji pracy zostały sformułowane w sposób jasny i logiczny.

Za cele pracy przyjęto:

1. Ocenę stężenia IL-10, TGF- β 1 oraz uczulenia na komponenty alergenów pyłkowych w prognozowaniu ryzyka wystąpienia reakcji systemowych u dzieci z alergią na pokarmy.
2. Analizę profilu uczulenia na komponenty alergenowe pyłków roślin u dzieci z alergią na pokarmy.
3. Ocenę związku objawów klinicznych alergii na pokarmy z uczuleniem na komponenty pyłków roślin.

W rozdziale tym Autorka podaje również krótkie uzasadnienie wyznaczonego kierunku prowadzonych badań.

W rozdziale PACJENCI I METODY BADAWCZE Autorka opisuje grupę 43 dzieci w wieku od 2-14 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej lub pozostających pod opieką przyklinicznej Poradni Alergologicznej w latach 2016-2019 z powodu potwierdzonej klinicznie i laboratoryjnie alergii na pokarmy. Dalej opisuje kryteria włączenia oraz wyłączenia dzieci objętych badaniem.

Kryterium kliniczne alergii na pokarmy oparte zostało na danych z badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyniku doustnej próby prowokacji pokarmowej.

Za kryterium laboratoryjne kwalifikujące do grupy badanej przyjęto:

1. dodatni wynik testów skórnych z alergenami pokarmowymi i obecność alergenowo swoistych IgE w surowicy w stężeniu $> 0,7$ kU/L na alergeny pokarmowe
2. dodatni wynik testów skórnych z alergenami pyłków roślin i obecność swoistych IgE w surowicy w stężeniu $> 0,7$ kU/L na powyższe alergeny

Grupę kontrolną stanowiło 24 dzieci w analogicznym wieku hospitalizowanych z powodu czynnościowych zaburzeń przewodności pokarmowej, u których nie potwierdzono badaniami alergologicznymi uczulenia na alergeny pokarmowe oraz wziewne ($asIgE < 0,35$ kU/L).

Należy również zauważyć, iż rzetelne, krytyczne podejście do kryteriów włączenia do dalszej analizy badanych dzieci, tłumaczy liczebność grupy i znacznie podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

Na udział w badaniu uzyskano świadomą zgodę opiekuna prawnego każdego pacjenta, zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr R-I-002/160/2016.

Metodyka badań została opisana bardzo szczegółowo, starannie i zrozumiale. Sposoby i metody statystyczne do analizy zgromadzonych danych zostały dobrane właściwie do realizacji wyznaczonych celów.

Rozdział WYNIKI BADAŃ został przedstawiony na 25 stronach i podzielony na logicznie uporządkowane podrozdziały. Ryciny oraz tabele obrazujące uzyskane wyniki zostały przygotowane w sposób czytelny i stanowią znaczne ułatwienie do zapoznania się z nimi. Autorka wykazała umiejętność samodzielnego i rzetelnego rozwiązania problemu naukowego.

Szczególnie interesująca jest grupa dzieci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, co mogło stanowić stan zagrożenia życia. Dlatego zapoznanie się z wynikami badań tych dzieci jest bardzo przydatne i stanowi istotną wartość dla praktyki klinicznej.

Dodatkowo interesujący jest fakt, że wykazano znamienne niższe stężenie IL-10 w grupie dzieci z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie w porównaniu z grupą kontrolną.

W rozdziale DYSKUSJA, która obejmuje 25 stron, Autorka dowodzi że posiada umiejętność interpretacji wyników własnych oraz innych autorów, a także rozległą wiedzę w zakresie tematu rozprawy. Dyskusja, która towarzyszy pracy jest obszerna, wyczerpująca i dojrzała. Autorka trafnie odnosi się do znaczenia otrzymanych wyników dla praktyki klinicznej. Jest przy tym świadoma pewnych ograniczeń przeprowadzonego badania (mała liczebność grupy badanej, wynikająca z kwalifikacji pacjentów w oparciu o ściśle wyznaczone kryteria, a także brak oznaczenia stężenia IL-10 oraz TGF- β 1 bezpośrednio po epizodzie anafilaksji).

Dokonana próba oceny stężenia badanych cytokin w zależności od manifestacji klinicznej alergii i ich znaczenia w prognozowaniu ciężkich reakcji alergicznych, na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa wskazują, że była to pierwsza tego typu analiza u dzieci z alergią na pokarmy. Uzyskane wyniki badań mogą z całą pewnością stanowić przesłankę do dalszych badań w tym zakresie polegających na monitorowaniu stężenia IL-10 i TGF- β 1 u pacjentów z ryzykiem anafilaksji na pokarm.

Autorka podsumowuje swoją rozprawę doktorską w rozdziale WNIOSKI. Stanowią one odpowiedź na 3 zdefiniowane na początku rozprawy cele badawcze:



1. Uczulenie na profiliny pyłków roślin nie wpływa w istotny sposób na spektrum uczulających alergenów i manifestację kliniczną alergii na pokarmy; z wyjątkiem anafilaksji po pokarmach pochodzenia roślinnego, której nie stwierdzono w tej grupie chorych.
2. Pacjenci z anafilaksją indukowaną pokarmem charakteryzują się niższym stężeniem IL-10 oraz wyższym stężeniem TGF- β 1 w krwi.
3. Uzyskane wyniki wskazują na obiecujące znaczenie jednoczesnego oznaczania stężenia obu powyższych cytokin w prognozowaniu ryzyka wystąpienia reakcji systemowych u dzieci z alergią na pokarmy.

Wnioski są trafne, poprawnie sformułowane i wynikają z przeprowadzonych badań. Jedyna moja, jako recenzenta, uwaga to zmiana kolejności przedstawionych wniosków względem kolejności wyznaczonych celów.

Rozprawę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim. Aneks stanowią dwa załączniki: **załącznik nr 1**- Zgoda Komisji Bioetycznej UM w Białymstoku na przeprowadzenie badań, **załącznik nr 2** -Wniosek do komisji bioetycznej UMB.

W sumie, w monografii, zacytowano 139 pozycji piśmiennictwa, w tym większość opublikowana w ostatnich latach, co uzasadnione jest aktualnością problemu badawczego.

Podsumowując, Autorka podjęła się realizacji oryginalnego problemu badawczego, a przedstawiona mi do recenzji praca jest wartościowym opracowaniem o dużych walorach poznawczych. Jednocześnie pytania, na które Autorka poszukuje odpowiedzi, są ciekawe i inspirujące. W związku z powyższym wybór tematu badawczego uznaję za zasadny. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne i są interesujące oraz ważne z punktu widzenia klinicysty.

Praca ta może stanowić podstawę do kontynuacji badań służących ocenie stężenia interleukiny-10 i innych cytokin oraz uczulenia na komponenty alergenowe pyłków roślin u dzieci z alergią na pokarmy.

Wniosek końcowy: pracę oceniam pozytywnie.

W mojej opinii rozprawa doktorska lekarz **Magdaleny Beaty Pawłowicz** spełnia wymogi stawiane tego typu rozprawom 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.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).



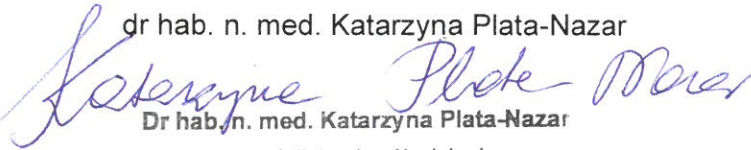
W związku z tym, proszę Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Magdaleny Beaty Pawłowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w związku z dużym znaczeniem badań i wagą uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie przedłożonej rozprawy doktorskiej.

Wniosek ten uzasadniam:

- oryginalnym pomysłem naukowym,
- interdyscyplinarnością podjętego problemu,
- aktualnością prowadzonych badań, z wykorzystaniem nowoczesnych technik,
- bardzo umiejętnym i profesjonalnym zaprezentowaniem przeprowadzonych analiz,
- dużym znaczeniem naukowym i klinicznym uzyskanych wyników i wniosków.

dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar



Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar

specjalista chorób dzieci

alergolog, gastroenterolog dziecięcy

nr 8621891

