

Szczecin, 07.05.2018

Ocena rozprawy doktorskiej

mgr Mileny Iwaszko

Rola polimorfizmu receptorów z rodziny CD94/NKG2 oraz cząsteczki HLA-E w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik

Promotor pomocniczy: dr inż. Agnieszka Chrobak

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami narządowymi prowadzącymi do niepełnosprawności i inwalidztwa. Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów cechuje się różną dynamiką. U części chorych przebieg jest stosunkowo łagodny z zajęciem niewielkiej liczby stawów i umiarkowaną ich destrukcją, u części pacjentów w trakcie choroby odnotowuje się okresy zaostrzeń i remisji z postępującą destrukcją stawów, są też pacjenci z dużą aktywnością i szybką progresją procesu chorobowego, u których leczenie nie przynosi oczekiwanej poprawy. Obecnie najczęściej stosowaną w terapii RZS grupą leków są leki modyfikujące przebieg choroby. Jednakże często ich skuteczność jest niewystarczająca, wtedy wdrażana jest terapia lekami biologicznymi. Główną grupę stanowią leki blokujące działanie TNF- α . Inhibitory TNF- α są pierwszymi lekami, które pozwalają na

długotrwałe i w miarę pełne zahamowanie procesu chorobowego. Ich zastosowanie pozwala na znaczną poprawę wyników leczenia.

Obecnie poszukiwane są markery określające predyspozycję do zachorowania na RZS, wpływające na przebieg kliniczny oraz aktywność procesu chorobowego, pomagające w prognozowaniu odpowiedzi na zastosowaną terapię.

Bardzo dobrze się stało, że Doktorantka podjęła się tak ambitnego zadania, jakim była ocena roli polimorfizmów genów receptorów z rodziny CD94/NKG2 oraz cząsteczki HLA-E w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów.

Główne cele pracy obejmowały:

- zbadanie związku wybranych polimorfizmów genów receptorów z rodziny *CD94/NKG2* i cząsteczki *HLA-E* z ryzykiem zachorowania na RZS i klinicznymi parametrami aktywności choroby oraz skutecznością leczenia inhibitorami TNF- α

- ocenę związku ekspresji powierzchniowej receptorów z rodziny *CD94/NKG2* i cząsteczki *HLA-E* na wybranych populacjach komórek z zachorowaniem na RZS.

Badanie przeprowadzono w grupie 303 chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF- α . Grupę kontrolną stanowiło 238 zdrowych osób będących honorowymi dawcami krwi.

Oznaczanie badanych polimorfizmów zostało przeprowadzone metodą RT-PCR, natomiast ekspresję powierzchniową badanych antygenów oceniano z zastosowaniem techniki wielokolorowej cytometrii przepływowej.

Do najważniejszych wyników rozprawy należy wykazanie związku niektórych z badanych polimorfizmów ze skutecznością leczenia chorych na RZS inhibitorami TNF- α . Cenne są także wyniki świadczące o zmienionej ekspresji badanych receptorów na różnych populacjach komórek u chorych na RZS w porównaniu do osób zdrowych, co może świadczyć o ich roli w patogenezie tej choroby. Z ostrożnością należy interpretować wyniki dotyczące związku

badanych polimorfizmów z ryzykiem zachorowania na RZS, bowiem badanie przeprowadzono w wybranej grupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, leczonych inhibitorami TNF- α , u których nie była skuteczna terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby. Tacy pacjenci stanowią jedynie część populacji chorych na RZS.

Na podstawie przeprowadzonych badań przygotowana została rozprawa doktorska, która ma typowy układ dla tego rodzaju prac i obejmuje 203 strony maszynopisu. W obszernym wstępie Autorka zapoznaje najpierw czytelnika z epidemiologią i patogenezą RZS, rolą czynników środowiskowych i genetycznych, metodami diagnozowania, klasyfikacją kliniczną oraz stosowaną farmakoterapią. Dalsza część wstępu poświęcona jest opisowi czynników będących przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Podrozdział *Materiał i Metody* zawiera wnikliwy opis stosowanych nowoczesnych metod badawczych (RT-PCR, cytometria przepływowa), które umożliwiły Doktorantce uzyskanie wiarygodnych wyników.

Otrzymane wyniki zostały przedstawione w sposób jasny i zrozumiały. Zapoznaniu się z nimi pomagają załączone 82 tabele i 37 rycin.

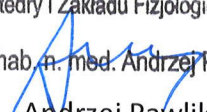
W dyskusji Autorka omawia wyniki uzyskane w pracy w kontekście wyników innych autorów, co zostało poparte cytowaniem umiejętnie dobranych pozycji piśmiennictwa. Autorka stara się wyjaśnić otrzymane zależności. Dyskusję kończy osiem rozwiniętych wniosków.

Rozprawa została starannie przygotowana, napisana jest poprawnym językiem naukowym, znalazłem w niej tylko kilka drobnych niedoskonałości językowych, jak np. użycie określenia „limfocytów T ekspresjonujących cząsteczkę CD94”.

Przedłożoną do oceny rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Jest to obszerne, nowatorskie opracowanie tematu, bardzo istotnego z praktycznego punktu widzenia. Zebranie znacznego materiału klinicznego, dobór nowoczesnych metod badawczych oraz

analiza szeregu zmian genetycznych umożliwiło uzyskanie wiarogodnych wyników, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Obiektywnym tego potwierdzeniem jest opublikowanie wyników rozprawy w czasopiśmie umieszczonym na Liście Filadelfijskiej o znacznym współczynniku oddziaływania (IF) (Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, Clinical & Experimental Immunology Joint Bone Spine, Genes) .

Uporanie się z tak trudnym i obszernym zadaniem badawczym oraz tak wnikliwie i krytycznie przedstawienie wyników świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym doktorantki, jej zdolnościach do wyznaczania celów badawczych i ich umiejętnego rozwiązywania. Oceniana rozprawa w znacznym stopniu przekracza wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też mam przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Mileny Iwaszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Fizjologii
prof. dr hab. n. med. Andrzej Pawlik

Andrzej Pawlik