

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
mgr Barbary Dymek**

**„Opracowanie drobnocząsteczkowego inhibitora chitotriozydazy
(CHIT1) oraz weryfikacja CHIT1 jako nowego celu
terapeutycznego w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc”**

Śródmiąższowe choroby płuc należą do grupy chorób rzadkich. W praktyce klinicznej ośrodków klinicznych zajmujący się diagnostyką i leczeniem tych chorych w Polsce występują jednak dość często, nierzadko stanowiąc najczęściej spotykaną grupę chorych. Ten paradoks jest pochodną nie tak bardzo rzadkiego występowania tych chorych oraz koncentrowania chorych w wybranych ośrodkach ze względu na trudności w diagnostyce i leczeniu. Mgr Barbara Dymek do swojej pracy doktorskiej wybrała dwie spośród wielu chorób śródmiąższowych płuc: idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) oraz sarkoidozę. W obu tych chorobach przetestowała *ex vivo* i w modelu zwierzęcym nowo odkryty przez jej zespół badawczy inhibitor chitotriozydazy (CHIT1) wykazując jego potencjalną skuteczność w obu tych chorobach. Poszukiwanie nowych środków terapeutycznych w chorobach śródmiąższowych płuc jest bardzo potrzebne, a w szczególności dotyczy to IPF, gdyż pomimo wielkiego postępu w zrozumieniu tej choroby, który dokonał się w ostatnich latach oraz wprowadzenia do praktyki lekarskiej także w Polsce dwóch nowych leków rokowania dla chorych na IPF są wciąż złe. Z tego powodu temat pracy doktorskiej mgr Barbary Dymek ma znaczenie nie tylko ogólnie poznawcze, ale potencjalnie może mieć przełomowe znaczenie dla praktyki lekarskiej.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska składa się z trzech publikacji anglojęzycznych opublikowanych w czasopismach z IF. Dodatkowo doktoranta opisała w języku polskim połączone informacje ze wszystkich publikacji w układzie typowej, choć skondensowanej, rozprawy doktorskiej.

Pierwsza publikacja „Discovery of OATD-01, a First-in-Class Chitinase Inhibitor as Potential New Therapeutics for Idiopathic Pulmonary Fibrosis” opublikowana w czasopiśmie *Journal of Medicinal Chemistry* w roku 2020, w którym doktorantka była drugim autorem, a według oświadczeń współautorów jej udział procentowy w przygotowaniu publikacji wynosił 25%. W pracy tej autorzy zidentyfikowali nowy wysoce aktywny inhibitor CHIT1 o roboczej nazwie OATD-01. Opisali jego właściwości farmakodynamiczne oraz wykazali, że podawany doustnie raz dziennie skutecznie hamował włóknienie płuc w modelu zwierzęcym, w którym włóknienie płuc było indukowane przez bleomycynę.

Drugi artykuł „Inhibition of CHIT1 as a novel therapeutic approach in idiopathic pulmonary fibrosis” został opublikowany w roku 2022 w czasopiśmie *European Journal of Pharmacology*. Doktorantka ponownie była drugim autorem, ale w tym przypadku z adnotacją, że jej wkład w pracę był równy pierwszemu autorowi. Według zgodnych oświadczeń współautorów udział doktorantki w przygotowaniu tej publikacji wynosił 40%. W pracy tej autorzy wykazali, że chitotriozydaza (CHIT1) jest nowym i potencjalnie bardzo istotnym czynnikiem prowadzącym do włóknienia płuc w IPF, a jej stężenie w płwocinie i we krwi u chorych na IPF są podwyższone. Następnie na modelu zwierzęcym włóknienia płuc indukowanego bleomycyną wykazali znaczenie CHIT1, gdyż u myszy genetycznie modyfikowanych tak CHIT1 była nieaktywna, włóknienie płuc było zmniejszone. Podobny efekt uzyskano, gdy zamiast modyfikacji genetycznej zastosowano inhibitor CHIT1

– OATD-01, który redukuje włóknienie płuc w stopniu podobnym jak przy stosowaniu pirfenidonu, czyli leku zarejestrowanego do leczenia IPF u ludzi.

W trzecim artykule „Pharmacological Inhibition of Chitotriosidase (CHIT1) as a Novel Therapeutic Approach for Sarcoidosis” opublikowanym w Journal of Inflammation Research w 2022 doktorantka była pierwszym autorem, a współautorzy ustalili, że jej wkład w publikację wynosił 60%. W pracy tej autorzy badali znaczenie CHIT1 i jej inhibitora OATD-01 w sarkoidozie. Wykazali, że aktywność CHIT1 w surowicy krwi chorych na sarkoidozę była podwyższona, a jej prawdopodobnym źródłem były makrofagi ziarniników sarkoidalnych. W badaniach makrofagów pochodzących z BAL chorych na sarkoidozę wykazano,

że OATD-01 działał *ex vivo* przeciwzapalnie. Podobny efekt uzyskano w modelu zwierzęcym sarkoidozy, gdzie związek ten hamował tworzenie ziarniników oraz produkcję chemokin i cytokin istotnych dla zapalenia w sarkoidozie.

Przedstawione przez doktorantkę trzy wyżej omówione prace oceniam bardzo wysoko. Zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopiśmie, choć moim zdaniem ich wartość jest tak duża, że z powodzeniem można było próbować opublikować je w jeszcze lepszych czasopiśmie. Rzadko recenzuje tak dobre prace nie tylko na poziomie polskich doktoratów, ale także habilitacji, czy wniosków profesorskich. To absolutnie wyjątkowe prace na poziomie polskich doktoratów, doskonale zaprojektowane, wnoszące do światowej nauki konkretne odkrycia, które jeżeli się potwierdzą w kolejnych pracach i doprowadzą za kilka lat do wprowadzenia do praktyki klinicznej nowego leku będą stanowić jedno z najważniejszych odkryć polskich naukowców w zakresie pulmonologii ostatnich lat.

W dodatkowych materiałach, napisanych w języku polskim, o układzie skondensowanej rozprawy doktorskiej, doktorantka zawarła dane pochodzące z obu opublikowanych prac i poszerzyła je o pewne informacje nieobecne w pracach oryginalnych.

Dotyczy to przede wszystkim rozdziałów „Wstęp”, „Założenia i cele pracy” i „Wnioski”. Cele pracy oraz wnioski z pracy zostały prawidłowo sformułowane. Wnioski z pracy wynikają z otrzymanych wyników oraz korespondują z celami badania. Tę część doktoratu oceniam równie wysoko jak omówione powyżej trzy prace. Wszystko jest napisane bardzo klarownie, z dużą wiedzą, wyczuciem ilości danych, co wskazuje na bardzo dużą dojrzałość naukową doktorantki.

Uwagi krytyczne:

1) Największy problem jest pochodną doskonałości wyżej omówionych prac. Tak wysoki poziom prac trudno uzyskać samodzielnie. Autorka we wszystkich 3 pracach współpracowała z długą listą innych naukowców. Brakuje mi dokładnego opisu co doktorantka w poszczególnych pracach robiła samodzielnie. Jest to co prawda podane, ale w formie bardzo skrótowej, głównie w opinii innych osób np. cytuję oświadczenie pierwszego autora, pierwszej publikacji: „Udział procentowy mgr Barbary Dymek w przygotowaniu publikacji określałam jako 25%. Obejmował on: planowanie i przeprowadzenie oznaczeń laboratoryjnych, analizę i interpretację danych, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.” Na podstawie takich opisów naprawdę nie da się ustalić, co doktorantka konkretnie zrobiła w poszczególnych pracach, a co było dziełem innych osób. O ile w publikowanie artykułów nie ma to istotnego znaczenia, to w przypadku doktoratów ma, przynajmniej w mojej ocenie. Mam też duże wątpliwości co do podanych procentowych udziałów doktorantki w poszczególnych pracach. W przypadku tych trzech publikacji udział doktorantki był zgodnie podawany przez wszystkich współautorów odpowiednio jako: 25%, 40% i 60%. Odsetki te wydają mi się wysokie przy tak dużej liczbie współautorów i braku szczegółowego wyjaśnienie co robiła każda osoba, a w szczególności doktorantka. Przeliczmy procenty w kolejnych pracach. Pierwsza praca: 25% doktorantki, co najmniej 30% pierwszego autora (należy założyć, że pierwszy autor miał

wyższy wkład niż drugi). Na pozostałych 31 autorów pozostaje wtedy 45%, czyli średnio poniżej 1,5% wkładu na osobę, a więcej ponad 15x mniej niż w przypadku doktorantki. Druga praca - 40% doktorantki, 40% pierwszego autora o takim samym wkładzie w pracę. Na pozostałych 21 autorów pozostaje 20%, czyli mniej niż 1% na osobę, a więcej ponad 40x mniej w porównaniu z doktorantką. Trzecia praca - 60% doktorantki, czyli 40% na pozostałych 17 autorów, czyli nieco ponad 2% średnio na pozostałych autorów, a więcej ok 25x wyższy wkład autorki. Powstaje zatem wrażenie, że udziały doktorantki w pracach albo są zawyżone albo zbyt słabo uzasadnione. W tym drugim przypadku konieczne wydawałyby się oświadczenia współautorów, że np. ich udziały w pracach było średnio i odpowiednio na poziomach 1,5%, 1% i 2%. Wydaje mi się mało prawdopodobne, aby współautorzy w przyszłości w ich wnioskach awansowych przy wykorzystaniu tych publikacjach podawali tak niskie odsetki udziałów w tych pracach.

2) Uwagi o mniejszym znaczeniu: strona 17 „Sarkoidoza średnio ujawnia się u osób w wieku 40-55” – z mojej praktyki lekarskiej oraz publikacji, które je znam wiek ten jest z reguły niższy – najczęściej 20-40 lat. Strona 5623 publikacji nr 3 (o sarkoidozie). Wiek grupy kontrolnej był znamienne niższy niż grupy badanej co mogło wpłynąć na obserwowane różnice pomiędzy grupami i jest chyba najsłabszym punktem metodologicznym w przesłanym mi do oceny doktoracie.

Podsumowując uwagi dotyczące pracy doktorskiej mgr Barbary Dymek chciałbym serdecznie pogratulować doktorantce i promotorowi tak doskonałych prac i realnych odkryć naukowych. Opisane powyżej uwagi krytyczne w żadnym przypadku nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę tego doktoratu, który znacząco wyróżnia się na tle polskich doktoratów. Podjęcie tak ważnej tematyki, wysoki poziom merytoryczny pracy oraz umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym upoważniają mnie do stwierdzenia, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo

o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Barbary Dymek do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie jej doktoratu ze względu na wybitnie wysoki poziom pracy doktorskiej oraz jej ewidentny wkład w rozwój światowej nauki.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med. Adam Barczyk

Kierownik Katedry i Kliniki Pneumonologii

Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

