

Łódź, 07.04.2023

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Kunkiel pt. „Analiza składów preparatów do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników aktywnych oraz substancji uczulających”**

Atopowe zapalenie skóry stanowi niewątpliwie prawdziwe wyzwanie zarówno z perspektywy globalnej ochrony zdrowia, codziennej praktyki klinicznej lekarzy wielu specjalności oraz ostatecznie kosztów medycznych, psychologicznych i społecznych jakie ponoszą pacjenci i ich rodziny. Codzienna praktyka kliniczna oraz międzynarodowe zalecenia jednoznacznie podkreślają konieczność codziennej i zwykle intensywnej pielęgnacji skóry pacjentów dotkniętych AZS. Oczywiście ryzyko zanieczyszczeń haptenami preparatów stosowanych do pielęgnacji i leczenia AZS, a w konsekwencji indukcji procesów kontaktowej alergizacji nie jest problemem nowym, jednak dane dotyczące polskiego rynku ciągle są niewystraszające. W tym kontekście przyjęte cele w ocenianej dysertacji są uzasadnione, a uzyskane wyniki cenne. W tym miejscu pojawia się pytanie, które postawiła sobie doktorantka- jakie są preferencje pacjenta przy wyborze preparatu do pielęgnacji skóry? Pytanie to oczywiście uzasadnia fakt, że wybór ten nie jest determinowany receptą lekarza. Uzasadnione jest również kolejne pytanie doktorantki o powszechność zarysowanego problemu na terenie UE powiązanej wspólnym prawem farmaceutycznym. Do dysertacji włączono również pracę, w której doktorantka, jako współautorka i członkini zespołu kierowanego przez prof. Wojciecha Feleszko, brała udział w analizie dostępnych badań RCT oceniających kliniczny i mikrobiologiczny efekt wzbogacania preparatów emolientowych mikrobiotą saprofityczną i/lub jej metabolitami. Pomysł ten, jako próbę przeniesienia badań typu *proof of concept* do praktyki klinicznej, uważam za niezwykle inspirujący i otwierający nowe możliwości leczenia i prewencji AZS.

Podstawę dysertacji stanowi cykl publikacji:

1. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. *Contact Dermatitis* 2016 (IF 4,335, MEiN 40),
2. Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition. *Contact Dermatitis* 2017 (IF 4,275, MEiN 40),
3. Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020 (IF 1,667, MEiN 40),
4. Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis. *Dermatolog Treat.* 2020 (IF 3,230, MEiN 70),
5. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis - A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 (IF 11,022, MEiN 140),
6. Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition. *Adv Dermatol Allergol*, doi: 10.5114/ada.2022.119943 (IF 1,664, MEiN 70).

Przedstawiona rozprawa obok wykazu ww. publikacji i ich kopii (rozdz. 3) zawiera: i) wstęp (rozdział 1) w którym doktorantka sprawnie i zachowując prawidłowe proporcje prezentuje aktualną wiedzę na temat patofizjologii i leczenia AZS, ii) cele pracy (rozdział 2), podsumowanie i wnioski (rozdział 4) oraz piśmiennictwo z 66. pozycjami (rozdział 5). Doktorantka dołącza również oświadczenia wszystkich współautorów. Cykl publikacji to efekt pracy zespołu badawczego, jednak jak wynika z oświadczeń współautorów udział doktorantki we wszystkich pracach był wiodący. W 4 publikacjach doktorantka była pierwszym autorem, w 2 publikacjach była drugim autorem, jednak w tych pracach jej udział był taki sam jak pierwszego autora.

Zwarty tematycznie cykl publikacji stanowiący podstawę dysertacji stanowi niewątpliwie cenne uzupełnienie dotychczasowej literatury zarówno pod względem poznawczym jak i praktycznym. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wszystkie publikacje ukazały się na łamach rozpoznawalnych, a nawet prestiżowych czasopism alergologicznych o łącznym IF ponad 26, co jako osiągnięcie naukowca ubiegającego się w naszym kraju o stopień doktora należy uznać za wybitne.

Każda z prac posiada własną metodykę w której autorzy, w tym doktorantka, dołożyli wielu starań, aby zachować maksymalną rzetelność. Przedstawię w tym miejscu tylko kilka przykładów: i) uwzględniano w trzech pracach wszystkie dostępne na rynku preparaty; ii) badane zjawisko poddano kolejnej ocenie po zamianie warunków prawnych; iii) pulowano i porównywano wyniki z różnych krajów EU; iv) do analizy preferencji pacjentów rekrutowano wyliczoną należną liczebność respondentów; v) dokonano krytycznej interpretacji systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy oceniam wysoko zarówno pod względem treści, jak i formy. Na podstawie wyników badań doktorantka sformułowała cztery korespondujące z celami dysertacji wnioski. Synteza wniosków z wszystkich 6 prac jak mozaika informacji dotyczy wielu ważnych klinicznie zjawisk dotyczących leczenia AZS u dzieci, a wszystkie zmierzają w kierunku optymalizacji postępowania w tej chorobie.

Wysoko również oceniam próbę praktycznego przesłania dla lekarza klinicysty. Tak właśnie odczytuję zawartą w załączniku listę „bezpiecznych” preparatów. Swoiste *take home message* dla lekarza praktyka to prawdziwa rzadkość w typowej dysertacji.

Nieliczne uwagi krytyczne

Uwagi krytyczne dotyczą wyłącznie polskojęzycznej części pracy i nie umniejszają rzeczywistej wartości dysertacji.

- Sformułowanie celu 3: „analiza ryzyka wynikającego z miejscowej sterydoterapii w kontekście możliwego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry” uważam za nieprecyzyjne. Ryzyko alergicznego kontaktowego zapalenia skóry to zjawisko wykraczające znacznie poza badaną w dysertacji obecność w preparatach przeciwzapalnych potencjalnie uczulających haptentów.
- Sformułowanie celu 4 również uważam za nieprecyzyjne, gdyż pojęcie „emolinet plus” nie ogranicza się jedynie do wzbogacania preparatu o florę saprofityczną lub jej metabolity.
- Zaprezentowane w streszczeniu oraz we wnioskach uogólnienie na cały teren UE zjawiska „zanieczyszczenia” haptentami preparatów do pielęgnacji skóry na podstawie analizy z 2 krajów zdaniem recenzenta jest nieuprawnione. Choć biorąc pod uwagę fakt, że wiele preparatów do pielęgnacji skóry w AZS to produkty korporacji międzynarodowych założenie powyższe jest wysoce prawdopodobne, ale nie wynika wprost z analizy danych.

- Uogólnienia rozpoczynające rozdział 4 choć prawdziwe, to pozostają bez wyraźnego związku z treścią całej rozprawy.
- Zwraca uwagę brak tytułu czasopisma w pozycji 41 piśmiennictwa.

#### Podsumowanie

Rozprawa doktorska Katarzyny Kunkiel jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego będącym wynikiem własnych badań naukowych.

Podjęcie bardzo istotnej tematyki badawczej, nakład pracy wykonanej przez doktorantkę, jej wiedza z dziedziny, dobór literatury, umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym, międzynarodowe upowszechnienie uzyskanych rezultatów w pełni upoważniają mnie do stwierdzenia, że przedstawiona mi do oceny 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)” i wystąpienia do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lekarki Katarzyny Kunkiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje o wyróżnienie rozprawy, co uzasadnia ważny cel, rzetelna metodyka, publikacje w prestiżowych czasopismach i ostatecznie praktyczność wniosków.

prof. dr hab. med. PAWEŁ MAJAK