



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA PULMONOLOGII, ALERGOLOGII I ONKOLOGII
PULMONOLOGICZNEJ**

ul. Szamarzewskiego 82/84
60-659 Poznań

tel. 61 841-70-61
fax: 61 841-70-61
e-mail: pulmo@ump.edu.pl

Poznań, 02.01.2025

RECENZJA

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Mycroft-Rzeszotarskiej

**„Ocena profilu molekularnego i fenotypu eozynofili w krwi i drogach oddechowych
u chorych na POChP”**

Promotor: dr hab. med. Katarzyna Górka

Podstawę opracowania recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z 20.11.2024 oraz rozprawa doktorska na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne lek. Katarzyny Mycroft-Rzeszotarskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska oparta jest na cyklu trzech prac pełnotekstowych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach z *impact factor* (IF).

W skład omawianego cyklu wchodzi następujące publikacje:

Mycroft K, Krenke R, Górka K. Eosinophils in COPD-Current Concepts and Clinical Implications. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep;8(8):2565-2574. IF - 8,86; punktacja MEiN - 140

Mycroft K, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Nejman-Gryz P, Krenke R, Górka K. Blood and Sputum Eosinophils of COPD Patients Are Differently Polarized than in Asthma. Cells. 2023 Jun 15;12(12):1631. IF - 5,1; punktacja MEiN -140

Mycroft K, Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Krenke R, Górka K. Transcriptional profiles of peripheral eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease and asthma-An exploratory study. J Cell Mol Med. 2024 Oct;28(20): e70110. IF - 4,3; punktacja MEiN - 100

Łączna wartość parametryczna cyklu publikacji wynosi: IF – 18,261; punktacja MEiN – 380

Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach, miała zatem wiodącą rolę w przeprowadzeniu badań i przygotowaniu manuskryptów. Spełniła wymogi formalne dotyczące rozprawy doktorskiej, zamieszczając oświadczenia współautorów z określeniem ich udziału procentowego w realizacji prac i zgodą na wykorzystanie prac w rozprawie doktorskiej

Omówienie cyklu prac ma charakter klasyczny i zawiera spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, opis treści badania z podziałem na wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie, wnioski, opinię właściwej Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji, piśmiennictwo do rozdziałów w języku polskim

We wstępie Doktorantka przedstawia najistotniejsze dane epidemiologiczne oraz patogenezę przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i astmy, które stanowią jednostki chorobowe dla przeprowadzenia badań. Szczegółowo omawia biologię eozynofili, z dokładnym określeniem ich funkcji i zwróceniem uwagi na heterogenność komórek. W dalszym etapie przedstawia rolę zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych w rozwoju chorób obturacyjnych układu oddechowego. Następnie przytacza dane z piśmiennictwa będące próbą określenia, czy liczba eozynofili we krwi obwodowej może być biomarkerem eozynofilii w drogach oddechowych w astmie i POChP, co warunkuje odpowiedź na leczenie przeciwzapalne. Wobec przesłanek, ale braku jednoznacznych dowodów na związek pomiędzy obecnością eozynofili, a skutecznym leczeniem przeciwzapalnym POChP, co wiąże się z nadal słabo poznaną funkcją tych komórek, doktorantka określa cele badawcze.

Celem główny jest:

1. Ocena fenotypu i profilu transkrypcyjnego eozynofili u chorych na POChP oraz u chorych na astmę

Cele szczegółowe to:

2. Przegląd światowej literatury dotyczącej roli eozynofili w patofizjologii i leczeniu POChP
3. Porównanie ekspresji CD125, CD193, CD14, CD11b, CD62L, CD66b na powierzchni eozynofili krwi obwodowej a eozynofili płwociny indukowanej
4. Porównanie ekspresji CD125, CD193, CD14, CD11b, CD62L, CD66b na powierzchni eozynofili krwi obwodowej a eozynofili płwociny indukowanej między chorymi na POChP, astmę oraz grupą kontrolną
5. Ocena związków między ekspresją CD125 i CD193 na powierzchni eozynofili a mediatorami szlaku Th2
6. Porównanie profilu transkrypcyjnego eozynofili krwi obwodowej między chorymi na POChP a chorymi na astmę

Pierwsza publikacja, przeglądowa, stanowi wprowadzenie do podejmowanego tematu porządkuje wiedzę dotyczącą zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych w POChP przedstawiając mechanizmy jego rozwoju, jak również wpływ na przebieg choroby. Systematycznie analizuje temat eozynofilii we krwi obwodowej i drogach oddechowych, jako potencjalnie mierzalnego markera zapalenia na podstawie dostępnej literatury. W podsumowaniu zawiera istotne fakty, dokumentujące zależność pomiędzy liczbą eozynofili we krwi obwodowej w zaostrzeniach choroby, a odpowiedzią na wziewne GKS (wGKS). Jednocześnie podkreśla rozbieżność dowodów dotyczących związku pomiędzy liczbą eozynofili we krwi i drogach oddechowych.

Doktorantka z pełną odpowiedzialnością zaznacza, że praca przedstawia stan wiedzy w zakresie podejmowanego tematu aktualny na rok 2020, kiedy ukazała się publikacja, mając świadomość dynamicznego rozwoju opisywanych zagadnień.

Praca ma uporządkowany charakter, została podzielona na rozdziały przedstawiające poszczególne tematy. Tabele i ryciny wzbogacają jej wartość merytoryczną. Publikacja stanowi systematyczny, rzetelny przegląd aktualnych danych w badanym temacie, opatrzona jest istotną bibliografią.

W kolejnej publikacji, oryginalnej, doktorantka analizowała fenotyp eozynofili w krwi obwodowej i płwocinie indukowanej chorych z astmą, POChP i osób zdrowych. Za pomocą przeciwciał, metodą cytometrii przepływowej na powierzchni komórek eozynofiliowych oznaczano ekspresję markerów powierzchniowych, takich jak: CD45, CD16, CD193, CD62L, CD66B, CD11B, CD14. Ponadto we krwi obwodowej, jak również indukowanej płwocinie badano wybrane substancje i cytokiny biorące udział w regulacji procesu dojrzewania i migracji eozynofili: IL-5, IL-13, CCL5, eotaksyna 13. Nie stwierdzono różnic w zakresie badanych markerów we krwi obwodowej w poszczególnych grupach, podczas gdy udokumentowano odmienny profil cząstek powierzchniowych eozynofili w krwi w porównaniu z płwociną w badanych populacjach. Zidentyfikowano charakterystyczny fenotyp eozynofili w drogach oddechowych chorych na POChP, odmienny od pacjentów z astmą i osób zdrowych, co pozwala wnioskować, że postępowanie terapeutyczne w obu chorobach powinno być zindywidualizowane z uwagi na możliwą zróżnicowaną odpowiedź. Praca stanowi nowatorskie podejście do tematu, autorzy jako pierwsi analizują fenotyp eozynofili w przedstawionym zakresie. Są świadomi ograniczeń związanych z podejmowanym tematem (mała liczebność grup, niski odsetek eozynofili, brak dostatecznej korelacji z danymi klinicznymi). W moim przekonaniu praca stanowi istotną analizę molekularną do rozwoju prac z szerokim wykorzystaniem danych klinicznych.

W trzeciej pracy, oryginalnej, przeanalizowano transkryptom eozynofili w krwi obwodowej chorych na astmę i POChP, co pozwoliło na znalezienie 26 genów o odmiennej ekspresji mRNA dla obu jednostek chorobowych. Wyodrębniono mRNA genów o najsilniej zwiększonej ekspresji w POChP, CCL3L1 i CCL4L2, kodujących chemokiny: MIP-1 α i MIP-1 β . Wykazanie zwiększonej ekspresji CCL3L1 w eozynofiliach chorych na POChP może wskazywać na odmienną ich funkcję - przyciąganie makrofagów, w porównaniu z astmą - promowanie zapalenia eozynofiliowego, co może tłumaczyć zróżnicowaną odpowiedź na leczenie przeciwzapalne.

Podsumowanie

W przedstawionym do oceny cyklu publikacji Doktorantka przeanalizowała temat oceny fenotypu i profilu transkrypcyjnego eozynofili u chorych na POChP oraz u chorych na astmę, wnikliwie realizując cele szczegółowe. Wszystkie wnioski w pełni znajdują potwierdzenie w przeprowadzonych przez Doktorantkę badaniach.

Warto podkreślić, że Doktorantka pracowała w wyjątkowo trudnym okresie pandemii, co ograniczyło znacznie możliwość zbierania danych i wykonywania oznaczeń laboratoryjnych. Pomimo tego faktu dane opracowane są niezwykle skrupulatnie, z zachowaniem najwyższej staranności. Prace opatrzone są czytelnymi rycinami i schematami, pozwalającymi odbiorcy na szybkie związualizowanie niełatwych procesów patofizjologicznych. Na etapie analizy wyników i formułowania wniosków, Doktorantka wykazała się wysoką wiedzą, pozwalającą na łatwe poruszanie się w podejmowanym temacie i prowadzenie swobodnej dyskusji, co dokumentuje umiejętność samodzielnej pracy naukowej, a w mojej opinii świadczy o wysokiej dojrzałości naukowej.

Pomimo wszelkich trudności związanych z okresem realizacji tematu, prace mają wysoką wartość merytoryczną. Ukazały się w uznanych czasopismach z listy Journal Citation Reports, co oznacza, że

pozytywnie przeszły kilkietapowy proces recenzji. Warto również podkreślić znaczenie praktyczne i poznawcze kliniczne realizowanych badań.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim w myśl Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Mycroft-Rzeszotarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy z uwagi na wysoki poziom merytoryczny, czego wyrazem jest opublikowanie prac w czasopismach o znaczących współczynnikach wpływu.

