

Poznań, 07.11.2023r.

**Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora mgr Diany Martonik
pt. „Wpływ leczenia immunomodulującego na przebieg burzy cytokinowej
u pacjentów z COVID-19”.**

Promotor: dr hab. Anna Parfieniuk-Kowerda

Promotor pomocniczy: dr Magdalena Rogalska

Wirus SARS-CoV-2 należy do grupy koronawirusów (CoVs). Są to wirusy otoczkowe, zawierające jednoniciowy RNA, powodujące zakażenia u ssaków i ptaków. Nie wszystkie są patogenne dla człowieka. Wysoką zjadliwością cechują się dwa: SARS-CoV i MERS-CoV, które okazały się przyczynami epidemii i pandemii. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową, lecz ze względu na obecność w płynach ustrojowych możliwe są inne drogi transmisji. Warianty wysoce zjadliwe powodują ciężkie infekcje u ludzi, często kończące się śmiercią.

Doktorantka w przedstawionym dziele skupia się na roli układu immunologicznego w infekcji wirusowej, jego odpowiedzi, analizuje wybrane elementy składowe biorące udział w niekiedy nadmiernej, wręcz katastrofalnej dla organizmu reakcji. Mowa tu o cytokinach i zjawisku „burzy cytokinowej” przez nie wywołanej, która zapoczątkowując uogólnioną reakcję zapalną, szczególnie w przebiegu COVID-19, prowadziła do wysokiego wskaźnika śmiertelności, głównie w pierwszych miesiącach pandemii. W wyniku uwolnienia mediatorów prozapalnych, dochodzi do apoptozy komórek nabłonka i śródbłonka tkanki płucnej, co skutkuje uszkodzeniem mikrokrażenia, a także

bariery nabłonkowej pęcherzyków płucnych. Podwyższeniu ulegają mediatory zapalne, m.in. interleukiny, D-dimery, TNF, IP-10, parametry zapalne. Szczególnie przydatna rokowniczo w przebiegu COVID-19 okazała się IL-6. Znając mechanizmy immunologiczne można było zaproponować w leczeniu np. przeciwciało monoklonalne tocilizumab, osłabiające aktywność IL-6, czy zdecydować się na podanie glikokortykosteroidów, by zahamować „burzę cytokinową” lub lek o potencjale przeciwwirusowym.

Ocena merytoryczna pracy

Celem badań przeprowadzonych przez Doktorantkę, a zawartych w cyklu publikacji, była analiza wpływu leczenia na przebieg „burzy cytokinowej” u pacjentów z COVID-19, Autorka szczególnej analizie poddała wpływ leczenia immunomodulującego. Kolejnym, bardzo istotnym celem, była analiza wybranych parametrów immunologicznych w kontekście ich powiązania z ciężkością przebiegu choroby oraz ocena poziomu wewnątrzkomórkowej ekspresji interleukiny 17A i 22 przez wybrane subpopulacje limfocytów.

Pierwsza praca, jak wspomniano, jest pracą poglądową. Doktorantka omówiła w niej wiele parametrów laboratoryjnych, szczególnie immunologicznych. Największą uwagę poświęciła komórkom Th17 odgrywającym ważną rolę w patogenezie COVID-19, nie tylko poprzez aktywację kaskady cytokin, ale także poprzez indukcję odpowiedzi Th2, hamowanie różnicowania Th1 i supresję komórek Treg. Szczegółowo przeanalizowała liczne publikacje omawiające mechanizmy wtargnięcia, rozprzestrzeniania się wirusa w ustroju poprzez wybór odpowiednich dla wirusa receptorów dzięki określonym strukturom jego budowy. W podsumowaniu Autorka podaje, że kilka mediatorów prozapalnych może sprzyjać zaostrzeniu odpowiedzi immunologicznej powodując hiperzapalenie. Pacjenci z ciężkim

przebiegiem Covid-19, m. in. wykazują wysoki poziom IL-17 i GM-CSF. W tej pracy Doktorantka zwróciła uwagę, że zniszczenie tkanki płucnej odbywa się poprzez wzmożoną aktywność neutrofilów za pośrednictwem właśnie komórek Th17. Zatem ukierunkowanie leczenia na odpowiedź Th17 we wczesnych stadiach COVID-19 może złagodzić przebieg choroby. Praca ta jest bardzo dobrym wprowadzeniem do analizy i zrozumienia pracy oryginalnej.

Druga praca jest publikacją oryginalną. Omawia przypadki 44 pacjentów z COVID-19, leczonych tocilizumabem, glikokortykosteroidami lub remdesivirem. Grupę kontrolną stanowiło 20 ochotników. Autorka szczegółowo omawia kryteria włączenia do badania, zasady leczenia, analizowane parametry laboratoryjne. Ponadto dokładnie opisano zastosowane analizy, metody badawcze. Wydaje się, że najcenniejszy jest 3. wniosek mówiący, że ukierunkowanie leczenia na odpowiedź typu Th 17 może złagodzić reakcję zapalną u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19.

Ocena metodologiczna pracy

W przedstawionym do recenzji dziele zwraca uwagę bogate piśmiennictwo, w zdecydowanej większości obcojęzyczne, bardzo aktualne. Prace są napisane w sposób wskazujący na dużą znajomość i zaangażowanie Autorki w prezentowaną problematykę.

Metodyka związana z charakterystyką grupy badanej oraz organizacją badań została opisana bardzo czytelnie i dokładnie. Jasno sprecyzowano cel badawczy i zastosowane metody. Wyniki w pracy oryginalnej są przedstawione w formie tabel, a przede wszystkim rycin. Ryciny są niewątpliwie bardzo mocną stroną analizowanej pracy, są trafne, wzbogacają pracę i czynią ją przejrzystą. Tabele bardzo czytelne. Całość pozwala czytelnikowi na lepsze zrozumienie i odbiór treści.

Wnioski odpowiadają celom, są logiczne i wysnute w oparciu o przeprowadzone badania, mają wysoki walor poznawczy. Doktorantka wykazała staranne przygotowanie do podjętych badań.

Praca włożona przez Autorkę w analizowane publikacje ma dużą wartość nie tylko naukową, ale przede wszystkim praktyczną.

Dorobek naukowy

W swoim dorobku naukowym Doktorantka ma łącznie 12 prac pełnotekstowych o łącznym **IF 45,197** i punktacji **MNiSW 1220**. Spośród prac pełnotekstowych 2 zostały włączone do rozprawy doktorskiej (**IF 14,966 i 280 pkt MNiSW**) i podlegają recenzji, jedna praca jest przeglądowa, a druga oryginalna. W obu Doktorantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

Z obowiązku Recenzenta pragnę tylko zwrócić uwagę na techniczną stronę przysłanej Rozprawy doktorskiej. Uważam, że pierwsza publikacja, poglądowa, powinna być bardziej jednoznacznie zaznaczona w całości dzieła. Po przeczytaniu tekstu Wstępu oraz owej publikacji można domyślić się, że to właśnie Wstęp stanowi istotę pracy poglądowej. Druga publikacja, oryginalna, jest zdecydowanie lepiej wyeksponowana.

WNIOSEK KOŃCOWY

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Diany Martonik pt. „Wpływ leczenia immunomodulującego na przebieg burzy cytokinowej u pacjentów z COVID-19” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz.742).

Wnoszę więc do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Diany Martonik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych,
Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności UM



Prof. dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska