

Recenzja pozytywna
Wnioski o udzielenie
Mocowania

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Eweliny Wędrowskiej pt.: Znaczniki aktywacji limfocytów płynu stawowego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Modyfikacja pod wpływem leczenia”

1. Przyczyny autoimmunologicznych chorób reumatycznych są ciągle nieznane. Stopniowo poznano niektóre etapy rozwoju zapalenia w tych chorobach, dzięki czemu można hamować, w znacznym stopniu, uszkodzenia narządu ruchu i inne ogólnoustrojowe następstwa tych chorób. Szczególnie dużo uwagi poświęca się reumatoidalnemu zapaleniu stawów, które jest najczęstszą reumatyczną chorobą zapalną. W ostatnich latach więcej uwagi poświęca się wczesnym etapom reumatoidalnego zapalenia stawów, ogólnie określanym jako etap przedkliniczny lub bezobjawowy choroby. Jest to okres choroby, w którym u osoby predysponowanej genetycznie rozpoczyna się rozwój reumatoidalnego zapalenia stawów obejmujący zmiany epigenetyczne, oddziaływanie czynników środowiskowych, w tym uruchamiających dalszy rozwój choroby (tzw. spustowych), a następnie dochodzi do autoimmunizacji, po czym na końcu dochodzi do ujawniania się (w postaci nieswoistych objawów) klinicznie jawnej choroby. Wybór tematy rozprawy uważam za bardzo trafny i zgodny z aktualnym stanem wiedzy. Szczególnie na uznanie zasługuje badanie komórek i substancji zawartych w płynie stawowym. Nie wiemy gdzie „zaczyna się” reumatoidalne zapalenie stawów, ale nie ulega wątpliwości, że ujawnia się ono w stawach.
2. Praca została zaplanowana z bardzo dużym rozmachem. Zakres przeprowadzonych badań jest szczególnym walorem rozprawy. Oceniano 43 chorych, u których pobrano płyn stawowy przed rozpoczęciem

leczenia i po miesiącu stosowania metotreksatu lub metyloprednizolonu. Dodatkowo oznaczano wybrane wskaźniki we krwi chorych i uwzględniono niektóre dane kliniczne. Porównanie fenotypu limfocytów płynu stawowego przed leczeniem i po miesiącu terapii wykazało zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Leczenie metotreksatem łączyło się ze zmniejszeniem liczby komórek CD8+, HLA-DR+, i CD8+HLA+DR+, FasL+, CD8+FasL+ i CD8+TRAIL. Wykazano zmniejszenie stężenia interferonu- γ , sCD25 i sFasL w płynie stawowym. Zwiększył się odsetek komórek CD4+. Terapia metyloprednizolonem zmniejszała odsetek komórek CD4+, HLA-Dr+, CD8+HLA-DR+, FasL+, CD4+FasL+ oraz stężenie oznaczanych rozpuszczalnych białek uwolnionych z powierzchni komórek występujących w płynie stawowym („rozpuszczalne receptory”). Wykazano korelację stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi z odsetkiem limfocytów HLA-DR+ i CD8+TRAIL. Wykazano pewne podobieństwa, ale też i różnice, w zmianie obrazu fenotypu komórek i stężenia składników płynu stawowego po leczeniu metotreksatem lub metyloprednizolonem. Metotreksat zwiększał stosunek limfocytów CD4+ do CD8+ i hamował limfocyty cytotoksyczne. Metyloprednizolon natomiast oddziaływał, przede wszystkim, na limfocyty Th CD4+.

3. Uzyskane wyniki są ciekawe i mają znaczenie poznawcze. Płyn stawowy jest materiałem uzyskiwanym drogą inwazyjną, nie zawsze jest możliwy do uzyskania. Dlatego nie jest on łatwo dostępnym materiałem do badań. To podnosi wartość pracy. Nie można wykluczyć, że badania Doktorantki wskażą kierunki dalszych poszukiwań wskaźników dających się zastosować w praktyce klinicznej. Badania zostały bardzo dobrze zaplanowane i starannie przeprowadzone. Są to badania trudne i pracochłonne.

4. Praca napisana jest bardzo starannie. Autorka wskazuje na ograniczenia uzyskanych wyników. Należy podkreślić kompleksowość i oryginalność przeprowadzonych badań. Pewną trudnością interpretacyjną jest okres jednego miesiąca pomiędzy pobraniami płynu stawowego. Wynikał on z faktu, jak przypuszczam, że stosowana terapia zmniejsza wysięk stawowy i po dłuższym czasie nie można już uzyskać płynu stawowego u leczonego chorego. Spoglądając na działanie metyloprednizolonu i metotreksatu ze strony klinicznej, glikokortykosteroid wykazuje zauważalne klinicznie skutki już po jednym lub dwóch tygodniach podawania. Jawne klinicznie efekty działania metotreksatu ujawniają się później. Oczywiście, nie znaczy to, że nie da się ich stwierdzić w badaniu komórek płynu stawowego. W przyszłości ciekawe byłoby ustalenie czy badanie płynu stawowego może już we wczesnym okresie leczenia odróżnić chorych reagujących na metotreksat od tych nieodpowiadających na taką terapię. Gdyby udało się kontynuować badania i uzyskać możliwość takiego zróżnicowania chorych byłoby to bardzo ważne dla praktyki klinicznej i wczesnego zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym narządu ruchu. Fakt, że rozprawa doktorska wskazuje taki kierunek dalszych badań jest już dużą wartością pracy. Całość rozprawy wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematu przez kandydatkę. Dodatkowo, wykaz piśmiennictwa liczy 599 pozycji, a ich opis bibliograficzny jest bezbłędny.
5. Pracę przeczytałem z uznaniem i ciekawością. Nie mam uwag krytycznych. Przez wiele lat zajmowałem się redakcją prac naukowych i moim nawykiem stała się ocena redakcyjna tekstów. Pisze o tym, aby zaznaczyć, że poniższe uwagi są jedynie radami, a nie są w żadnym stopniu uwagami krytycznymi. Nie chcę też być uważany za recenzenta „czepiającego się” nieznaczących szczegółów. Do rad do ewentualnego wykorzystania w przyszłości przez Doktorantkę zaliczam:

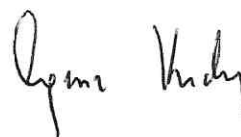
- Związek frazeologiczny „chory na” jest bardziej poprawny niż „chory z”. Chorujemy na reumatoidalne zapalenie stawów, lecz można spotkać chorego z obrzękiem stawu kolanowego (bo to jest objaw a nie choroba).
- Ilość dotyczy rzeczy lub zjawisk niepoliczalnych. Piszemy „liczba stawów|” a nie „ilość stawów”.
- Dłoń to powierzchnia lub strona ręki. Nie ma, więc stawów dłoni, a tylko stawy ręki. Podobnie nie dokonuje się prześwietlenia dłoni, lecz ręki.
- Nie ma terminu „stawy szkieletowe” (str. 25), chodziło, jak przypuszczam, o stawy maziówkowe.
- Podział leków modyfikujących przebieg choroby podany na str. 23 można uzupełnić o wyróżnienie leków biologicznych referencyjnych i biopodobnych – tak jak w oryginalnej publikacji na ten temat (*Smolen JS et al.: Ann Rheum Dis 2014; 73:3-5*).
- Nie mogę się zgodzić, że terapia reumatoidalnego zapalenia stawów przy pomocy leków biologicznych wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych. Właściwie stosowane leczenie biologiczne jest bezpieczne a korzyści znacznie przewyższają ryzyko działań niepożądanych. Uważa się, że jest to najlepsza (i wręcz przełomowa) obecnie dostępna metoda leczenia. Niestety, nie jest to terapia przyczynowa i nie prowadzi do wyleczenia.
- Zdarza się w tekście, że odsyłacze są zgromadzone na końcu sporego fragmentu tekstu. Nie jest to błędem, ale sprawia wrażenie, że piszący po napisaniu tekstu „wstawiał” do niego piśmiennictwo. Lepiej jest, aby każde znaczące stwierdzenie zawarte w tekście było „podparte” odsyłaczem, oczywiście, jeżeli nie jest oryginalną opinią autora.

- Niektórzy językoznawcy wskazują, że określenie „obecność” dotyczy wyłącznie ludzi, a zjawiska i substancje „występują”.

- Miło mi, w tym miejscu pochwalić Doktorantkę za poprawne sformułowanie „przyspieszone opadanie krwinek czerwonych” zamiast błędnego (a często spotykanego) „zwiększenia OB”.

Wszystko to jednak moje luźne refleksje. Dodam, że język ulega stałym zmianom i pewne sformułowania, dawniej wydające się niezgodnymi z regułami językowymi, z czasem są uważane za poprawne formy językowe.

6. Praca mgr Eweliny Wędrowskiej jest wyróżniającym się, wartościowym, oryginalnym, ciekawym i potencjalnie przydatnym klinicznie, opracowaniem naukowym. Stwierdzam, że rozprawa spełnia wszystkie wymogi prawne (określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki -Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i zwyczajowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Przedstawiam wniosek o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wyróżniający się poziom naukowy pracy, nowatorstwo, duży zakres wykonanych badań oraz staranne przygotowanie pracy przedkładam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Dziękuję za powierzenie mi oceny pracy i gratuluję p. mgr Ewie Wędrowskiej i p. prof. dr hab. Piotrowi Kopińskiemu wielce udanej rozprawy oraz wyrażam nadzieję, że podjęte w pracy badania będą kontynuowane.



(Eugeniusz Józef Kucharz)