



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Farmaceutyczny

Zakład Biotechnologii

15-089 Białystok, ul. Kilińskiego 1

Tel. (85) 748-57-42

agnieszka.gornowicz@umb.edu.pl

akceptuję
M. Stronczak

dr hab. n. farm. Agnieszka Gornowicz

Białystok, 12.05.2025

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Piszczatowskiej pt. „Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych – próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby”, wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biochemii Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Mirosława Szczepańskiego.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) to powszechny problem zdrowotny, który charakteryzuje się nawrotowym charakterem i istotnie upośledza jakość życia pacjentów wywierając negatywny wpływ na ich zdrowie psychiczne i fizyczne. Szacuje się, że przewlekłe zapalenie zatok przynosowych dotyczy 5–12% ogólnej populacji. Patomechanizm powstawania przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest złożony i nie do końca poznany. Jest spowodowany nadmierną reaktywnością układu immunologicznego wywołaną przez szereg czynników, które prowadzą do napływu komórek zapalnych do dróg oddechowych i formowania polipów. Wykazano, że w powstawaniu polipów nosa uczestniczą eozynofile, limfocyty Th2 oraz wiele mediatorów reakcji immunologicznej takich, jak IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13, których aktywność składa się na obraz zapalenia typu 2. Polipy charakteryzują się tendencją do nawracania mimo stosowanych zabiegów operacyjnych.

Leczenie standardowo rozpoczyna się od farmakoterapii opartej o donosowe stosowanie glikokortykosteroidów pozwalających zmniejszyć zapalenie błony śluzowej. W przypadku braku satysfakcjonujących efektów leczenia zachowawczego rozważane są zabiegi chirurgiczne, a także zastosowanie znajdują leki biologiczne, które blokują kaskadę procesów

zapalnych w błonie śluzowej. Wprowadzenie w wielu dziedzinach medycyny, w tym w alergologii, dermatologii i gastroenterologii, programów lekowych, w których wykorzystywane są nowoczesne leki biologiczne przyniosło olbrzymi postęp w leczeniu atopowego zapalenia skóry, astmy, eozynofilowego zapalenia przełyku. Od wielu lat prowadzone były też badania skuteczności leków biologicznych u chorych z PZZP. Obecnie zarówno w Unii Europejskiej, USA, jak i wielu innych krajach zarejestrowane są już bardzo skuteczne leki biologiczne do stosowania u chorych z PZZP. Leki biologiczne obejmują przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom: interleukiny 4 (dupilumab) oraz interleukiny 5 (benralizumab), bezpośrednio blokujące samą interleukinę 5 (mepolizumab, reslizumab) lub immunoglobulinę E (omalizumab). W 2019 r. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) i Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściły dupilumab do leczenia PZZP z polipami nosa. W Polsce do tej pory rejestrację w leczeniu PZZP uzyskały takie przeciwciała monoklonalne jak: dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab.

Biorąc pod uwagę fakt, że przewlekłe zapalenie zatok przynosowych stanowi poważny problem zdrowotny, dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych biomarkerów jak również strategii terapeutycznych w celu poprawy jakości życia pacjentów. Z uwagi na powyższe, założenia przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej wpisują się idealnie w ogólnoswiatowe trendy naukowe i kliniczne.

Recenzja została opracowana na zlecenie Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, w oparciu o art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) dotyczący wymagań stawianym rozprawom doktorskim.

Rozprawa doktorska została przedstawiona w formie zbioru opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w tym 1 doświadczalnej i 2 przeglądowych, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, opublikowanych w latach 2021-2024, których dane bibliograficzne i bibliometryczne podane są poniżej:

Publikacja oryginalna:

Piszczatowska K, Czerwaty K, Dżaman K, Jermakow N, Brzost J, Kantor I, Ludwig N, Szczepański MJ. Evaluation of CNPase and TGFβ1/Smad Signalling Pathway Molecule Expression in Sinus Epithelial Tissues of Patients with Chronic Rhinosinusitis with (CRSwNP) and without Nasal Polyps (CRSSNP). *J Pers Med.* 2024 Aug 23;14(9):894. doi: 10.3390/jpm14090894. PMID: 39338148; PMCID: PMC11433593.

IF=3.0, punktacja MEiN=70

Publikacje przeglądowe:

1. Czerwaty K, **Piszczałowska K**, Brzost J, Ludwig N, Szczepański MJ, Dżaman K. Immunological Aspects of Chronic Rhinosinusitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 29;12(10):2361. doi: 10.3390/diagnostics12102361. PMID: 36292050; PMCID: PMC9600442.

IF=3.6, punktacja MEiN=70

2. **Piszczałowska K**, Czerwaty K, Cyran AM, Fiedler M, Ludwig N, Brzost J, Szczepański MJ. The Emerging Role of Small Extracellular Vesicles in Inflammatory Airway Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 2;11(2):222. doi: 10.3390/diagnostics11020222. PMID: 33540806; PMCID: PMC7913078.

IF=3.992, punktacja MEiN=70

Łączny Impact Factor wyniósł 10,592, natomiast punktacja MEiN wynosi 210 pkt. Doktorantka jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach, natomiast drugim autorem w jednej z prac poglądowych. Autorem korespondencyjnym we wszystkich publikacjach jest Promotor rozprawy doktorskiej - dr hab. n. med. Mirosław Szczepański. Rozprawa doktorska składa się z kopii wyżej wymienionych publikacji wraz z oświadczeniami współautorów określających indywidualny wkład. Z oświadczeń wynika znaczący wkład Pani mgr Katarzyny Piszczałowskiej w powstanie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wskazując na Jej udział w 40% w publikacji oryginalnej oraz 30% i 40% w publikacjach przeglądowych. Wkład doktorantki w publikacji oryginalnej polegał na przygotowaniu metodologii badań, przeprowadzeniu badań; analizie, interpretacji oraz wizualizacji danych, redakcji manuskryptu, sprawach administracyjnych związanych z projektem oraz częściowym finansowaniem. W przypadku pracy przeglądowej, w której Doktorantka jest pierwszym autorem Jej rola polegała na pisaniu oryginalnej wersji artykułu, edytowaniu i wizualizacji, natomiast w drugim artykule przeglądowym była odpowiedzialna za przegląd literatury, przygotowanie grafik i edycję tekstu.

Publikacje przeglądowe pokrywają część teoretyczną rozprawy doktorskiej, natomiast publikacja oryginalna zawiera całość części doświadczalnej niniejszej rozprawy. Tak więc rozprawa doktorska ma najlepszą możliwą formę, gdyż została opublikowana w punktowanych czasopismach o wysokich współczynnikach IF.

Podczas przygotowywania dysertacji doktorskiej zachowano logiczną kolejność. Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska obejmuje 116 stron wraz z piśmiennictwem. Układ pracy jest przejrzysty i spełnia wymagania dotyczące rozpraw doktorskich. Dysertację doktorską rozpoczyna Wykaz skrótów oraz Spis treści. Tekst pracy zawiera Wstęp, Założenia i Cel pracy, Kopie opublikowanych prac, Podsumowanie i wnioski. Uwagę Recenzentki zwraca brak rozdziału z uwzględnieniem metod oraz klasyfikacji pacjentów do badań z charakterystyką poszczególnych grup wraz z kryteriami podziału, co znacznie ułatwiłoby pracę z tekstem. Liczebność grupy kontrolnej jest stosunkowo niewielka i liczy tylko 8 osób, co jednak nie umniejsza, wysokiej jakości rozprawy doktorskiej. Doktorantka sporo uwagi poświęca na wstęp, w którym wyczerpująco omawia dotychczasowy stan wiedzy na temat etiologii i patogenezы przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Ponadto we wstępie, w sposób wnikliwy omawia znaczenie szlaku TGFβ/ Smad2 w patogenezы PZZP. Pani mgr Katarzyna Piszczatowska przedstawia również najnowsze doniesienia naukowe o istotnej roli adenozyiny i ścieżek molekularnych powiązanych z cAMP (cyklicznym adenozyinomonofosforanem), w tym także znaczenie CNPazy w powstawaniu małych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych. Wstęp został wzbogacony w piękne grafiki, które przygotowano przy wykorzystaniu programu Biorender.

Pani mgr Katarzyna Piszczatowska prawidłowo sformułowała założenia i cele pracy. W ramach dysertacji doktorskiej Doktorantka podjęła próbę znalezienia nowych biomarkerów przewlekłego zapalenia zatok, a pomysł ten jest niezwykle istotny w praktyce klinicznej. Pani mgr sprecyzowała dwa główne cele badawcze takie jak:

1. Ocena roli układu immunologicznego i egzosomów w patogenezы przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami i bez polipów.
2. Ocena ekspresji nabłonkowej białek TGFβ1, Smad2, pSmad3, a także CNPazy jako potencjalnego biomarkera u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami i bez polipów.

W rozdziale „Podsumowanie i wyniki” Autorka szczegółowo i w logiczny sposób przedstawiła uzyskane wyniki badań, które umiejętnie przedyskutowała wobec dotychczasowych doniesień literaturowych, co potwierdza Jej szeroką wiedzę w zgłębianej dyscyplinie naukowej. Do najistotniejszych wyników uzyskanych przez Panią mgr Katarzynę Piszczatowską w ramach przedstawianej rozprawy doktorskiej należy:

- wykazanie dodatniej ekspresji TGFβ1, Smad2, pSmad3 oraz CNPazy w nabłonku oddechowym oraz naciekach zapalnych zlokalizowanych w warstwie podnabłonkowej u pacjentów ze wszystkich trzech grup: PZZPbP, PZZPzP i grupy kontrolnej

- wykazanie, że poziom ekspresji Smad2 był wyższy w przypadku pacjentów z PZZPbP niż PZZPzP i kontrolnych, pSmad3 i TGFβ1 wyższy u PZZPzP niż kontrolnych, natomiast poziom CNPazy był niższy u pacjentów PZZPbP niż kontrolnych

-zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy ekspresją CNPazy i TGFβ1 u pacjentów PZZPbP, a na podstawie barwienia immunofluorescencyjnego zauważono kolokalizację obu białek w obszarze nabłonka. Uzyskane wyniki sugerują możliwe współdziałanie ścieżki TGFβ1 i CNPazy nieopisane do tej pory w przypadku patogenezy PZZP

-zaobserwowano także podwyższony poziom obecnych we krwi eozynofili u pacjentów z polipami w porównaniu do grupy kontrolnej oraz jego pozytywną korelację z TGFβ1. Poziom eozynofilii we krwi korelował także dodatnio z poziomem ekspresji nabłonkowej CNPazy zarówno w przypadku PZZPzP, jak i PZZPbP

-wykazano również korelację pomiędzy nabłonkową ekspresją TGFβ1, Smad2 i pSmad3, a wybranymi symptomami PZZP, co może sugerować ich ważną rolę w przebudowanie tkanki i znalazło także istotne statystycznie przełożenie w samopoczuciu pacjentów.

Autoreferat został uzupełniony spisem najważniejszej literatury obejmującym 87 pozycji, obcojęzycznych, przedstawiających doniesienia z lat 2000-2024, ale obejmujących głównie doniesienia z ostatnich pięciu lat.

Podczas zapoznawania się z tą bardzo interesującą rozprawą doktorską nasunęły się Recenzentce następujące pytania:

Czy planowane są rozszerzone badania uwzględniające większą ilościowo grupę kontrolną, a także dodatkowe analizy statystyczne np. z uwzględnieniem podziału na płeć?

Czy CNPaza mogłaby być również istotnym biomarkerem w innych jednostkach chorobowych w świetle najnowszych doniesień literaturowych?

Podsumowując, praca doktorska Pani mgr Katarzyny Piszczatowskiej pt. „Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych – próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby” podejmuje bardzo istotną kwestię, a mianowicie poszukiwania nowych biomarkerów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok, co z kolei w przyszłości przyczyni się do opracowania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Tematyka jest niezwykle istotna w kontekście głębszego

poznania molekularnego podłoża choroby, jak również poprawy jakości życia pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych.

Podjęte problemy badawcze dotyczące znalezienia nowych biomarkerów w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych w pełni odpowiadają dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz dyscyplinie nauki medyczne. Należy również podkreślić, że badania do pracy doktorskiej wykonano w ramach dwóch Projektów Młodego Badacza przyznanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny pt.: „Rola egzosomów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych” oraz „Ocena funkcji egzosomów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych”, co świadczy również o zaangażowaniu Doktorantki w pozyskiwanie grantów na realizację badań w ramach niniejszej rozprawy.

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).

W związku z powyższym mam ogromny zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioszek o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Piszczatowskiej do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim. Ze względu na oryginalność, znaczenie uzyskanych wyników badań oraz wysoką wartość przedłożonej dysertacji doktorskiej wnioskuję o wyróżnienie pracy.

ADIUNKT
Zakładu Biotechnologii
Gornowicz Agnieszka
dr hab. Agnieszka Gornowicz