Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Reumatologii i Immunologii Klinicznej
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47
tel. 32 359 82 90, fax 32 202 99 33

Sekretariat DWL
Data wpływu 5.08.19
Podpis 1966

Ocena rozprawy doktorskiej Joanny Kosałki pt. Limfocyty T efektorowe i T regulatorowe w toczniu rumieniowatym układowym z zajęciem nerek

1. Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą (a może i grupą chorób) autoimmunologicznych o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym i ciągle nieznanej patogenezie. Istotą choroby są nieprawidłowe procesy odpornościowe ukierunkowane przeciwko antygenom własnym. Utrata tolerancji na własne antygeny wyraża się produkcją wielu przeciwciał rozpoznających antygeny chorego, co jak się przypuszcza, jest głównym mechanizmem rozwoju zapalenia z następowym uszkodzeniem wielu narządów.

   W rozwoju odporności immunologicznej istotnym elementem jest różnicowanie się limfocytów CD4+. Jednym z kierunków różnicowania się limfocytów CD4+ jest linia komórek określanych jako CD17, mających określony garnitur receptorów i wytwarzających m.in. interleukinę 17. Limfocytom CD17 przypisuje się rolę w rozwoju zjawisk autoimmunologicznych i powstawaniu uszkodzeń narządowych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

   Inną subpopulację limfocytów T są limfocyty T regulatorowe – Treg. wywodzą się one również z komórek CD4+ i mają zdolność hamowania aktywności, różnicowania i proliferacji limfocytów T do komórek efektorowych, w tym limfocytów Th17. Uważa się, że zburzona czynność limfocytów Treg może leżeć u podstaw rozwoju autoimmunizacji. Nieliczne prace dotyczące roli patofizjologicznej limfocytów Treg u

chorych na toczeń rumieniowaty układowy dostarczyły sprzecznych wyników.

Istotnym klinicznie uszkodzeniem narządowym u chorych na toczeń rumieniowaty układowy jest nefropatia toczniowa. Jest ona poważną zmianą narządową, bezpośrednio wywołaną nieprawidłowymi procesami immunologicznymi.

Powyższe dane stały się przesłanką do podjęcia badań udziału limfocytów T efektorowych i regulatorowych w rozwoju nefropatii toczniowej.

2. Praca jest bardzo kompleksowym opracowaniem tytułowego tematu. Wybór tematu i zaplanowanie badań jest nowoczesne i zgodne ze stanem współczesnej wiedzy. Na szczególne podkreślenie zasługuje kompleksowość badań. Doktorantka wykonała oznaczenia szeregu wskaźników cytometrycznych, immunologicznych i klinicznych. To wielki walor poznawczy pracy, wyróżniający rozprawę Joanny Kosałki na tle innych rozpraw doktorskich, zwykle ograniczonych do analizy pojedynczych wskaźników.

   Przedmiotem porównania były dwie grupy chorych na toczeń rumieniowaty układowy z nefropatią toczniową – w okresie zaostrzenia choroby lub remisji oraz grupa kontrolna złożona z osób zdrowych. Grupy osób objętych badaniem zostały dobrane bardzo starannie i są w pełni porównywalne.

3. Doktorantka uzyskała dużą liczbę ciekawych wyników, które zostały właściwie i przejrzyście podstawione. Wykazała zwiększenie odsetka limfocytów Th17 u chorych na nefropatię toczniową przy niezmiennym odsetku limfocytów Treg. Skutkiem tego jest zmniejszenie stosunku Treg/Th17 u chorych. Chorzy ze zwiększonym odsetkiem limfocytów Th17 nie różnili się aktywnością zajęcia nerek przez proces chorobowy, ale były to osoby które otrzymały dwukrotnie większa dawkę

cyklofosfamidu. Limfocyty Treg chorych były zdolne do zwiększonego wytwarzania TGF-β, ale w teście proliferacji limfocytów wykazywały zmniejszoną aktywność proliferacyjną. W hodowli in vitro limfocyty T CD4+ i Treg wykazywały supresję subpopulacji Th1 istotnie większą u chorych z nefropatią toczniową.

Wykazywano zwiększoną ekspresję wielu cytokin w okresie zaawansowanej nefropatii toczniowej. Określano, wstępnie, profil ekspresji mRNA, który jest prawdopodobnie typowy dla zaostrzenia nefropatii toczniowej.

4. Uzyskane wyniki poddane zostały omówieniu wskazującemu na głęboką znajomość tematyki przez Autorkę rozprawy a jednocześnie, co jest cenne, nie przecenia ona uzyskanych wyników. Pracę kończą wnioski mające charakter podsumowania wyników. Jak wskazuje Doktorantka najbardziej ciekawym wynikiem jest wykazanie braku związku proliferacji limfocytów Th17 z aktywnością nefropatii toczniowej i sugestia, że taka zależność dotyczy leczenia cyklofosfamidem. Wykazała również zmniejszenie aktywności supresorowych limfocytów Treg oraz zmiany stężenia cytokin, które mogą stać się wskaźnikiem aktywności choroby.
5. Wykaz piśmiennictwa liczy 239 pozycji. Dowodzi on dobrej znajomości badanej problematyki przez Doktorantkę.
6. Oceniana rozprawa jest bardzo dobrze zaplanowanym i starannie wykonanym studium regulacji aktywności wymienionych komórek immunokompetentnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy z nefropatią toczniową. Praca ma charakter poznawczy, ale zawiera ciekawe i wartościowe sugestie kliniczne. Przykładem ich jest możliwość odróżnienia zakażeń od zaostrzeń nefropatii toczniowej na podstawie oznaczenia wybranych wskaźników. Ciekawym elementem badań jest też

próba ustalenie profilu ekspresji mRNA typowego dla zaostrzeń nefropatii i mogące uchwycić chorych wymagających bardziej intensywnej terapii.

7. Z nawyku redaktora, nie jako uwagę krytyczną, a jedynie dobrą radę wskazują. Doktorantce na błąd redakcyjny, dość często popełniamy w pracach naukowych. Dotyczy on nieprawidłowego używania eponimów. Prawie wszystkie eponimy medyczne utworzone są od nazwisk. W języku polskim nazwiska się odmienia. Nie mówimy więc „zespół Churg Strauss)" a „zespół Churga i Strauss)" (Lotte Strauss była kobietą). Użycie łącznika też jest przejęte z języka angielskiego, lecz dość mocno przyjęło się w polskich publikacjach naukowych. Wyjątek stanowi starannie opracowana redakcyjne „Interna Szczeklika". Częstym błędem jest złe używanie apostrofu. Apostrof nie jest oddzieleniem właściwego nazwiska w mianowniku od końcówki wywodzącej się z własności języka polskiego. Nie mówimy przecież „wiersz Tuwim'a" a „wiersz Tuwima". Po co więc pisać „badania przeprowadzone przez Taams'a i wsp." (str. 30) skoro można napisać „Taamsa i wsp". Są sytuacje, szczególnie dotyczące nazwisk francuskich lub rumuńskich kończących się na „-au" lub „eu" wymagające w języku polskim użycia kilku następujących po sobie samogłosek i wtedy pomocny jest apostrof. Przykładem może być zastosowanie odczynnika Ciocâlteu'a do oznaczania stężenia białka. Trochę dziwnie też wygląda cytowanie nazwisk z inicjałem imienia po nazwisku. W języku polskim mówimy raczej: „Jan Kochanowski" a nie „Kochanowski Jan". Jak nie trudno wywnioskować, nie są to uwagi krytyczne a jedynie moje refleksje redakcyjne w niczym nie umniejszające wartości pracy.
8. Pracę oceniam bardzo wysoko. Jest opracowaniem oryginalnym, zgodnym z nurtem współczesnej wiedzy, a przede wszystkim bardzo kompleksowym. Wykonanie pracy i jej prezentacja w postaci pisemnej

dowodzą, że Doktorantka posiada umiejętność zaplanowania, przeprowadzenia i prezentacji badań naukowych.

Wyrażam podziękowanie Wysokiej Radzie Wydziału za możliwość zapoznania się z ciekawą pracą i powierzenie mi jej oceny. Gratuluję p. prof. Jackowi Musiałowi udanego dzieła podopiecznej. Przedkładam wniosek o dopuszczenie p. Joanny Kosałki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wybitny charakter pracy przedkładam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.