Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Skłodowskiej-Curie 24
15-369 Białystok

**Recenzja rozprawy doktorskiej autorstwa lekarz Aleksandry Niemiec-Górskiej pt. „Analiza wybranych parametrów w kontekście skuteczności leczenia biologicznego astmy oskrzelowej ciężkiej.".**

**Prof. dr hab. med. Krzysztof Kowal**

Rozprawa doktorska „ Analiza wybranych parametrów w kontekście skuteczności leczenia biologicznego astmy oskrzelowej ciężkiej." autorstwa lekarz Aleksandry Niemiec-Górskiej stanowi próbę oceny porównawczej szeregu parametrów klinicznych i laboratoryjnych w celu poszukiwania markerów optymalizacji leczenia eozynofilowej astmy ciężkiej przy pomocy różnych leków biologicznych. Badania przeprowadzone zostały w Klinice Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ośrodku o wieloletniej tradycji diagnostyki i leczenia astmy pod nadzorem Prof. dr hab. Radosława Gawlika, który należy do najbardziej doświadczonych ekspertów zajmujących się patogenezą i leczeniem astmy, w tym astmy ciężkiej.

Astma o ciężkim przebiegu stanowi szczególne wyzwanie dla lekarzy alergologów i pulmonologów, co związane jest z trudnościami w opanowaniu jej przebiegu przy pomocy tradycyjnych metod leczenia, takich jak wziewne kortykosteroidy czy leki bronchodilatacyjne. Ta grupa chorych jest obarczona dużym ryzykiem występowania powikłań w trakcie leczenia oraz występowania działań niepożądanych związanych z koniecznością stosowania leków o działaniu ogólnoustrojowych, przede wszystkim kortykosteroidów. Od kilku lat dysponujemy w Polsce kilkoma lekami biologicznymi takimi jak benralizumab, dupilumab czy mepolizumab, które wykazują dużą skuteczność w astmie eozynofilowej. Tak jak większość leków biologicznych, najważniejszym problemem z ich

powszechnym zastosowaniem są koszty oraz w wielu przypadkach trudności w uzyskaniu całkowitej remisji choroby. Ocena chorych otrzymujących leczenie biologiczne oraz poszukiwanie markerów mogących pomóc lepiej dobierać poszczególne preparaty w celu osiągnięcia lepszej skuteczności wydaje się być jednym z priorytetów w tej dziedzinie. Podjęcie się analizy porównawczej różnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych u chorych na ciężką astmę eozynofilową leczonych różnymi lekami biologicznymi jest więc w pełni uzasadnione i może wnieść nowe wartości w aspekcie leczenia chorych na astmę ciężką jak i odkryć nowe mechanizmy patogenetyczne tego zespołu chorobowego.

Wykonane badania nie budzą zastrzeżeń ze strony etycznej. Na prowadzenie badań Doktorantka uzyskała odpowiednie zgody Komisji Bioetycznej.

Praca doktorska przedstawiona jest na 115 stronach maszynopisu i ma układ typowy dla rozprawy opartej o zbiór publikacji. Można w niej wyróżnić następujące części: Spis treści, Wykazy skrótów, publikacji, tabel i rycin, Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo, Streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Załączniki zawierające oświadczenia współautorów o merytorycznym udziale w powstaniu publikacji i odbitki publikacji wchodzących w skład doktoratu.

We Wstępie, który w dużej mierze opiera się na publikacji stanowiącej składową pracy doktorskiej, Doktorantka przedstawia najważniejsze elementy kliniczne i patogenetyczne astmy ciężkiej oraz potencjalne możliwości terapeutyczne. Precyzyjnie pokazuje jak bardzo heterogennym jest zespół chorobowy astmy o ciężkim przebiegu oraz jak szczegółowe poznanie mechanizmów patogenetycznych może skutkować nowymi, różnymi sposobami leczenia. Doktorantka w sposób dogłębny pokazuje znaczenie eozynofilów w patogenezie astmy ciężkiej i przedstawia jak hamowanie szlaków metabolicznych przez obecnie dostępne leki biologiczne może przynosić korzystne efekty kliniczne w leczeniu

astmy eozynofilowej. Powyższe rozważania stanowią podstawę zrozumienia znaczenia podjętych przez Autorkę celów badawczych, które uważam za w pełni uzasadnione.

Odpowiedzi na postawione cele badawcze Doktorantka przedstawia w oparciu o dwie publikacje dotyczące retrospektywnego porównania leczenia astmy eozynofilowej ciężkiej przy pomocy benralizumabu i mepolizumabu oraz prospektywnego porównania leczenia benralizumabem, dupilumabem i mepolizumabem. Na uwagę zasługuje dokładna charakterystyka kliniczna chorych, gdzie Autorka nie skupia się jedynie na parametrach astmy ciężkiej, a uwzględnia również obecność chorób współistniejących, które jak wiadomo w bardzo istotny sposób wpływają na skuteczność leczenia. Opublikowane wyniki badań dokumentują dużą skuteczność wszystkich trzech preparatów w leczeniu astmy eozynofilowej o ciężkim przebiegu, jednak analiza szczegółowa wskazuje na pewne subtelne różnice związane z wpływem poszczególnych preparatów na parametry kliniczne, czynnościowe czy spektrum cytokin w surowicy. Dyskusja stanowi próbę krytycznej oceny uzyskanych wyników. Dużym atutem jest zwrócenie uwagi na wpływ leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy ciężkiej na inne, współistniejące u tych chorych schorzenia, takie jak polipy nosa czy przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, które to działania mogą skutkować lepszą kontrolą procesu chorobowego. Warto tutaj zauważyć, iż porównanie własnych badań z piśmiennictwem światowym nie jest łatwe, ponieważ jedynie nieliczne opublikowane badania porównywały skuteczność leczenia astmy ciężkiej przy pomocy różnych leków biologicznych. Piśmiennictwo jest w większości oparte o najnowsze pozycje literaturowe, jednakże w celu wyjaśnienia wybranych zagadnień Doktorantka sięgnęła nawet do publikacji sprzed 2000 roku, co wskazuje na dużą staranność w uzyskaniu rzetelnej analizy danych.

Cała praca oparta jest na trzech publikacjach w czasopismach o następujących współczynnikach oddziaływania (impact factor IF) na dzień składania pracy doktorskiej: Alergologia Polska -Polish Journal of Allergology – IF=0.2; Advances in Respiratory

Medicine – IF =2.3 i International Journal of Molecular Sciences – IF =4.9. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Warto zauważyć, iż dwa ostatnie czasopisma, w których Doktorantka publikowała w roku 2025 zwiększyły istotnie swój IF i ich aktualny wskaźnik wynosi odpowiednio 4.5 i 5.6.

Badawcza praca kliniczna nieuchronnie związana jest z jednej strony z bardzo istotnymi praktycznymi efektami, z drugiej strony stanowi ogromną pulę informacji do dalszych analiz. Biorąc udział w debacie dotyczącej przedstawionych badań chciałbym prosić o ustosunkowanie się Doktorantki w trakcie obrony do następujących zagadnień/pytań:

1. Czy w trakcie kwalifikacji chorych do programu lekowego i/lub w trakcie leczenia lekami biologicznymi wykonywano próbę rozkurczową z beta2-mimetykiem?
2. Czy do oceny włączano również chorych, którzy byli uprzednio leczeni lekami biologicznymi?
3. Czy w analizie retrospektywnej zaobserwowano powiązanie okresu pandemii COVID-19 ze zmianą poziomu kontroli astmy i/lub liczby zaostrzeń?
4. Czy oznaczano i analizowano liczbę bazofilów krwi obwodowej podczas leczenia lekami biologicznymi?
5. Co jest głównym źródłem CD40L w surowicy? Czy podwyższone stężenia CD40L i IL-6 można w jakiś sposób ze sobą powiązać?
6. We Wstępie (str. 15) Autorka stwierdza, iż „złotym standardem" do wykrywania i monitorowania chorób eozynofilowych jest ocena eozynofilów w plwocinie indukowanej. Jest to w moim odczuciu pewne uproszczenie, gdyż „złotym standardem" jest bronchofiberoskopia z biopsją w przypadku chorób dolnych dróg oddechowych.

Powyżej przedstawione uwagi/pytania w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy doktorskiej, która została doceniona poprzez publikację w czasopismach o wysokim IF.

Duża ilość danych oraz ich zmiany pod wpływem leczenia lekami precyzyjnie hamujących określone szlaki metaboliczne stanowią niezwykłą pożywkę do dalszych analiz, rozważań i potencjalnych kolejnych badań.

**Podsumowanie**

**Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca spełnia formalne wymagania stawiane rozprawom doktorskim w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Uważam, iż lekarz Aleksandra Niemiec-Górska właściwe wskazała istotny problem kliniczny dotyczący leczenia chorych na astmę eozynofilową ciężką, poprawnie przeprowadziła analizę retrospektywną, a następnie zaplanowała i przeprowadziła badania o charakterze prospektywnym rozszerzając je o kolejne markery laboratoryjne. Prace wykonała w renomowanym ośrodku klinicznym, pod kierunkiem wybitnego znawcy tematu. Doktorantka wykazała się dużymi zdolnościami dogłębnej analizy dużej ilości parametrów klinicznych, czynnościowych i laboratoryjnych, co umożliwiło jej skuteczną realizację zamierzonych celów. Przedstawiona praca badawcza stanowi bardzo istotny krok w zrozumieniu leczenia astmy ciężkiej przy pomocy nowych leków biologicznych. Niniejszym wnioskuję o dopuszczenie powyższej pracy do publicznej obrony. W przypadku pozytywnego wyniku publicznej obrony pracy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie ze względu na wysoką wartość badań, które opublikowane zostały w czasopismach o wysokim IF oraz o wysokiej punktacji MNiSzW.**

Białystok 15.07.2026

Prof. dr hab. med. Krzysztof Kowal