



CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

Centrum Alergologii, Pneumonologii i Medycyny Ratunkowej – Ośrodek Symulacji
Kierownik – prof. dr hab. med. Michał Pirożyński

Adres:
ul. Marymoncka 99/103
01-813 Warszawa

tel: (+48) 22 93 700

e-mail: zap@cmkp.edu.pl

Warszawa, 28 listopada 2016 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycyny lek Anny Zaleskiej pt. "**Ocena parametrów immunologicznych u osób uczulonych na naskórek kota poddanych dolimfatycznej immunoterapii swoistej z użyciem szczepionki MAT – Fel d 1**"

Praca ma typowy układ pracy doktorskiej składającej się z 6 rozdziałów, piśmiennictwa zawierającego 215 pozycji, streszczenia, spisu tabel i rycin oraz zbioru załączników – certyfikatu o przyznaniu nagrody za ustną prezentację wygłoszoną na 30 Kongresie Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oraz publikacji lek Anny Zaleskiej i wsp (***Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine***. Allergy 2014; 69(9): 1162-1170).

Celem pracy jest ocena wpływu dolimfatycznej immunoterapii swoistej z użyciem szczepionki MAT – Fel d 1. Na badanie wydała zgodę Komisja Bioetyczna Szwajcarskiego Instytutu Produktów Leczniczych w Bernie (nr zgody 2007DR2272).

Badanie przeprowadzono w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Zurichu na przełomie 2008/2009 roku. Była to próba randomizowana, podwójnie ślepa z użyciem placebo – faza I/IIA. Badanie zostało zarejestrowane pod numerem NCT00718679.

Do badania zakwalifikowano w sumie 20 chorych (6 mężczyzn, 14 kobiet), wśród których wyodrębniono 2 grupy, 12 chorych (4 mężczyzn, 8 kobiet) przeszło dolimfatyczną, immunoterapię swoistą z MAT – Fel d 1 adsorbowanym na wodorotlenku glinu, a pozostałe 8 osób (2 mężczyzn, 6 kobiet) stanowiło grupę kontrolną i otrzymało douwężłowo sól fizjologiczną adsorbowaną na wodorotlenku glinu.

Dolimfatyczna immunoterapia jest obiektem zainteresowań i prac badawczych od 2000 roku, kiedy to prowadzono badania nad podawaniem douwężłowo komórek nowotworowych w celach terapeutycznych. Wcześniej bo w latach 60-tych XX wieku oceniano iniekcje douwężłowe substancji hamujących rozrost komórek nowotworowych. Pierwsze prace nad immunomodulacją wykorzystując drogę douwężłowo opublikowano

w 1968 roku, omawiając wpływ na opóźnienie mechanizmów odrzutu przeszczepów skóry.

Wpływ na mechanizmy immunologiczne badano również po podaniu dowężłowym BCG. Zwrócono uwagę, że przy podaniu dowężłowym znikoma część dawki antygeny podawanej podskórną wystarcza do wywołania równorzędnego efektu immunologicznego.

Potwierdzona skuteczność i bezpieczeństwo nowej drogi podania alergenu zainicjowało liczne prace w immunologii klinicznej i alergologii. Praca lek Anny Zaleskiej wkomponowuje się w te światowe osiągnięcia badań nad nową drogą podawania alergenów.

W pracy przeanalizowano innowacyjny model immunoterapii z użyciem białka fuzyjnego powstałego przez połączenie cząstki MAT i rekombinowanego, głównego alergenu naskórka kota (*Fel d 1*). Cechą wyróżniającą tę metodę immunoterapii jest możliwość stosowania wielokrotnie mniejszej dawki alergenu w porównaniu z innymi klasycznymi immunoterapiami. Autorka wykazała, że zastosowana dolimfatyczna immunoterapia z alergenem MAT Fel d 1 naśladowała immunoterapię klasyczną z użyciem dużych dawek alergenu. Wykazano silną swoistą odpowiedź immunologiczną, zarówno komórkową jak i humoralną. Podanie dolimfatyczne umożliwiło lepszą prezentację alergenu, co pozwoliło na wykazanie rozwijającej się tolerancji na podawany alergen. Wyniki pracy podsumowano w 5 dobrze uzasadnionych i udokumentowanych wnioskach.

Praca, koncepcja jak i jej wykonanie bardzo mi się podoba. Uważam ją za niezwykle cenną, i trudno znaleźć w niej błędy. Mam jednak kilka uwag:

- 1) w jaki sposób dokonywano randomizacji? Przewaga kobiet w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną może mieć wpływ na wyniki badań (kontrola M:F -1:3 vs ramię aktywne 1:2)
- 2) wśród kryteriów wykluczających udział w badaniu (strona 44) stwierdzono, że 14 dni przed immunoterapią chorzy nie przyjmowali steroidów – systemowych (?) czy miejscowo działających? Wydaje się, że okres ten jest za krótki, steroidy przewlekle przyjmowane w tym miejscowo (donosowo, dooskrzelowo) mogą wywierać swój wpływ nawet 12 tygodni od zaprzestania ich podawania.
- 3) podanie dowężłowo szczepionki lub placebo dokonywano pod kontrolą USG do węzłów pachwinowych (strona 45) (jaka była wielkość węzłów? Kontrola wejścia do samego węzła?) Czy obserwowano podanie materiału poza torebkę węzła chłonny? Te czynniki mogły mieć znaczenie na obserwowane wyniki.

- 4) Na stronie 46 wśród kryteriów wykluczających pacjentów z badania wymieniono „aktualną niewydolność oddechową mierzoną parametrem FEV1 (< 70%). Niewydolność oddechowa do stan zaburzenia wymiany gazowej – zmniejszenie wchłaniania tlenu, niekoniecznie musi ona być związana z natężonym przepływem jednosekundowym. Ta sama uwaga dotyczy epizodów ostrej niewydolności oddechowej.
- 5) „przewlekłe stosownie kortykosteroidów w dawce > 200 µg/dobę” – czy autorka miała na myśli dawkę nominalną, emitowaną czy deponowaną? Wykazano, że przewlekłe deponowanie dawki steroidu w wysokości 64 µg/dobę wywiera wpływ przeciwzapalny w drogach oddechowych (prace Pedersena oraz Bisgaard).

Podsumowując uważam pracę lek Anny Zaleskiej za niezwykle cenną i autorską. Rozprawa doktorska spełnia warunki 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.)

Dlatego też **proszę** Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu o **dopuszczenie lek Anny Zaleskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego** ponadto **wnoszę o wyróżnienie** tej pracy, przede wszystkim za ogromną oryginalność i doniosłość wyników w klinicznej alergologii.

