



Pomorski Uniwersytet Medyczny SPSK - 2
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Al. Powstańców Wielkopolskich 72,
70-111 Szczecin

e-mail: domanle@pum.edu.pl
Tel./fax (91)466-11-96

Szczecin, 15 lutego 2015

Prof. dr hab. Leszek Domański

Klinika Nefrologii, Transplantologii

i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marceliny Żabińskiej zatytułowanej:

„Rola komórek T-regulatorowych oraz Th17 w mediowaniu reaktywności autoimmunologicznej u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek.”

Toczeń rumieniowaty układowy, a przede wszystkim jego wielonarządowe manifestacje pozostają dalej wyzwaniem klinicystów różnych specjalności. Każda próba wyjaśnienia patogenezы i zgłębienia mechanizmów regulacyjnych tak istotnej choroby o podłożu autoimmunologicznym wnosi nadzieję na efektywniejszą terapię tego schorzenia. Do tej pory badano i poznano wiele zaburzeń ilościowych w zakresie poszczególnych subpopulacji limfocytów T i wiążącej się z tym wzmożonej odpowiedzi immunologicznej. Cieszy więc fakt, że doktorantka swoimi badaniami wpisuje się również w ramy poznawcze skomplikowanych mechanizmów immunologicznych koncentrując się na komórkach regulatorowych. Cele pracy jakie postawiła sobie doktorantka to: określenie liczebności populacji komórek regulatorowych i limfocytów $CD3^+CD8^+CD28^-$, ocena liczebności i funkcjonalność komórek Th17 i Tc17, ocena zaburzeń równowagi między prozapalnymi komórkami Th17 i limfocytami regulatorowymi i ich rola w patogenezie zaostrzeń choroby. Doktorantka podjęła również próbę oceny, czy w badanej grupie chorych komórki o fenotypie $CD3^+CD8^+CD28^-$ mają właściwości regulatorowe, czy należą do subpopulacji o cechach cytotoksycznych.

We wstępie autorka bardzo wyczerpująco i szeroko zapoznaje czytelnika z kliniką oraz aktualnym stanem wiedzy na temat mechanizmów regulacji immunologicznej w toczniu układowym. Czyni to używając języka pozwalającego czytającemu na przystępne zgłębienie wiedzy i wprowadza go swobodnie w arkana badanego zagadnienia.

Badania zostały przeprowadzone na grupie 54 chorych z rozpoznany toczniem rumieniowatym układowym z zajęciem nerek w różnych fazach aktywności choroby. Wiek grupy badanej wynosił średnio 36,5 lat, a kobiety stanowiły 96,3% wszystkich osób. Grupę kontrolną stanowiło 19 zdrowych ochotników w średnim wieku 38,3 lat, z których 89,5% stanowiły kobiety. Aktywność choroby oceniana była przy pomocy standardowej skali oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego – SLEDAI, gdzie zgodnie z punktacją skali SLEDAI, pacjentowi przyznaje się od 1 do 8 punktów za objawy ze strony poszczególnych układów. Do grupy z aktywnym toczniem zaliczono pacjentów, u których wynik oceny wg. skali SLEDAI przekraczał 5 punktów. Pozostali zostali zakwalifikowani do grupy nieaktywnej (SLEDAI \leq 5 punktów). W badaniu dokonano pomiaru ekspresji zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych markerów dla poszczególnych populacji komórek. Za pomocą cytometrii przepływowej określono liczebność limfocytów T o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁻ oraz komórek T CD8⁺ o fenotypie CD8⁺CD28⁻ i CD8⁺CD28⁻Foxp3⁺. Została również określona liczebność populacji komórek Th17 oraz Tc17.

Do najciekawszych wyników pracy zaliczam obserwację wyższego odsetka oraz bezwzględnej liczby komórek regulatorowych o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ w grupie osób zdrowych w porównaniu z chorymi na tocznię (p < 0,001). Autorka zaobserwowała także istotną odwrotną korelację bezwzględnej liczby limfocytów CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ z wartościami współczynnika SLEDAI. W grupie, w której nie obserwowano objawów nerkowych, wykazała również istotnie wyższy odsetek komórek regulatorowych o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ w porównaniu z grupą z aktywnym toczniem. Ponadto w grupie badanej stwierdzono ponad dwukrotnie wyższy odsetek limfocytów CD3⁺CD8⁺CD28⁻ (p < 0,001) oraz ponad trzykrotnie wyższą bezwzględną liczbę tych komórek w porównaniu z grupą kontrolną. Uwzględniając aktywność choroby doktorantka zaobserwowała istotnie niższy odsetek komórek regulatorowych o fenotypie CD3⁺CD8⁺CD28⁻ w grupie z nieaktywną chorobą (SLEDAI < 5).

W dyskusji doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi umiejętnie starając się podkreślić wartość własnych obserwacji. Czyni to skutecznie, bowiem analiza znaczenia komórek regulatorowych w toczniu układowym była przedmiotem wielu badań a uzyskane wyniki szczególnie dotyczące mechanizmów regulacji komórek regulatorowych w toczniu nie są jednoznaczne.

Sama dyskusja w całości jest przeprowadzona starannie i poparta obszernie cytowaną literaturą i świadczy o dogłębnej znajomości tematu przez doktorantkę szczególnie w zakresie immunologii i komórkowych mechanizmów regulacyjnych. Najwyższe uznanie budzi u recenzenta, swobodne „poruszanie się” w trudnych zagadnieniach klinicznych w wybranej tematyce.

Podsumowując uważam rozprawę za dokonanie niezwykle wartościowe i pragnę podkreślić istotne walory poznawcze wykonanych badań. Autorka wykazała się w niej umiejętnością prowadzenia oryginalnego badania klinicznego i wniosła nowe dane do wiedzy na temat toczniowego zapalenia nerek.

Praca doktorska jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Wstęp uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metodyka przedstawione są przejrzysto i pozwalają na powtórzenie badań. Pewien niedosyt recenzenta budzi brak informacji o czasie trwania choroby badanej grupy oraz formie leczenia jakiemu zostali poddani badani chorzy. Ciekawym uzupełnieniem danych klinicznych mogłyby być również wyniki badań biopsyjnych nerki. Wyniki natomiast są logiczną konsekwencją uzyskanych rezultatów. Nie budzą zastrzeżeń właściwie zastosowane narzędzia analizy statystycznej. Piśmiennictwo, bardzo obszerne, jest prawidłowo cytowane. Na uwagę zasługuje też bardzo dobra szata edytorska pracy i płynny język jakim posługuje się doktorantka.

Mam więc zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Marceliny Żabińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

