

Ocena pracy doktorskiej lekarza medycyny Dominiki Ochab pt. „Swoista immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi – skuteczność, bezpieczeństwo i znaczenie kliniczne”.

Choroby alergiczne stanowią istotny i stale narastający problem kliniczny. Wśród wielu metod terapeutycznych stosowanych w ich leczeniu jedynie immunoterapia swoista potocznie określana odczulaniem jest przyczynową metodą postępowania. Pozwala ona, wnikając w podstawowe mechanizmy immunologiczne, zahamować progresję choroby, zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń, długotrwale uwolnić chorego od dolegliwości. Mimo, że stosujemy immunoterapię swoistą już od blisko 100 lat to nadal wiele zagadnień nie zostało w pełni wyjaśnionych. Jednym z nich jest aktualizacja przeciwwskazań do jej stosowania wobec stosowania innych, nowoczesnych, lepiej standaryzowanych szczepionek alergenowych. Pośród przeciwwskazań do ITA występowanie chorób autoimmunologicznych jest dotychczas jednym z najważniejszych. Stanowisko takie oparte jest o dawne doniesienia naukowe oraz oceny immunologiczne. Tradycyjnie uważano, że choroby alergiczne i autoimmunologiczne wywołane są przeciwstawnymi zaburzeniami immunologicznymi, pierwsze wiązano głównie z dominacją mechanizmów Th2-zależnych, zaś drugie z odpowiedzią Th1 i Th17-zależną. Postęp immunologii sprawił, że coraz więcej badań pokazuje bardziej złożony u tolerancji limfocytów T regulatorowych. Grupa chorób autoimmunologicznych jest bardzo liczna obejmująca schorzenia o różniącym się patomechanizmie.

Podjęte przez Doktorantkę badania są wobec tego istotne z praktycznego punktu widzenia analizy możliwości bezpiecznego stosowania bardzo skutecznej immunoterapii alergenowej w szerszej grupie chorych na alergię osób. W piśmiennictwie nie znajdujemy wielu publikacji poświęconych temu tematowi.

Tematem recenzji jest ocena zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy rozprawy doktorskiej Pani lek Dominiki Ochab pt. „Swoista immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi – skuteczność, bezpieczeństwo i znaczenie kliniczne”.

Rozprawa przygotowana została jako cykl trzech prac, opublikowanych w latach 2024-26 o sumarycznym *Impact Factor* = 5,9; punktacja MNiSW: 240 punktów.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

- **Ochab-Krupnik D.**, Latos A., Łacwik P., Kupczyk M., Pałczyński C. *Allergen immunotherapy in patients with autoimmune diseases: current of guidelines and emerging controversies*. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*. 2025;12(1):47-53. doi:10.5114/pja.2024.145211
IF 0.6; 20 pkt MNiSW; artykuł przeglądowy
- **Ochab-Krupnik D.**, Lacwik P., Mościcka A., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C. *The risk of autoimmune disease development and exacerbation in patients receiving subcutaneous allergen immunotherapy: a cross-sectional study*. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2025 Sep 29;135(9):17068. doi:10.20452/pamw.17068
IF 4.7; 200 pkt MNiSW; artykuł oryginalny
- **Ochab D.**, Lacwik P., Packi K., Kręcis B., Kupczyk M., Pałczyński C. *Effectiveness and safety of allergen immunotherapy in autoimmune diseases: real-world retrospective analysis*. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2026; doi:10.5114/pja.2026.160808
IF 0.6; 20 pkt MNiSW; artykuł oryginalny

W trzech publikacjach składających się na cykl, będący podstawą rozprawy, Doktorantka jest pierwszym autorem, a zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami, miała Ona większościowy udział w tworzeniu tych publikacji.

We wszystkich pracach recenzowanego cyklu lek. Dominika Ochab zarówno przygotowywała projekt, realizowała go, analizowała wyniki i opracowywała manuskrypt, co świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu Autorki. Jednocześnie skład autorski tych publikacji wskazuje na duże wsparcie i współdziałanie zespołu badawczego w realizacji badań, których wyniki zawarte są w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Układ rozprawy doktorskiej Pani lek. Dominiki Ochab jest zgodny z normami przyjętymi dla tego typu opracowań.

Recenzowana rozprawa doktorska składa się z rozdziałów: (I) wykazu skrótów, (II), (III) wstępu i opisu aktualnego stanu wiedzy, (III) celów, (IV) materiałów i metod, (V) wykazu

publikacji wchodzących w skład rozprawy, (VI) dyskusji, (VII) wniosków, (VIII) piśmiennictwa, (IX) oświadczeń współautorów, (X) streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca liczy 21 stron (bez dołączonych publikacji i oświadczeń o współautorstwie).

We wstępie pracy liczącym 3 strony Doktorantka przedstawia w bardzo zwarty i przejrzysty sposób aktualny stan wiedzy na temat swoistej immunoterapii alergenowej (ITA), mechanizmów immunologicznych chorób alergicznych i autoimmunologicznych. Zagadnienia powyższe zostały obszernie opisane w pierwszej z publikacji składających się na rozprawę doktorską. W pracy tej Doktorantka przeprowadziła krytyczną analizę dotychczasowego piśmiennictwa dotyczącego stosowania immunoterapii alergenowej u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (AID). W analityczny sposób odniosła się do niejednoznacznego, bądź niepopartego obszernymi dowodami stanowiskami odnoszącymi się do chorób autoimmunologicznych jako przeciwwskazań do immunoterapii alergenowej. Precyzyjnie pokazuje jak szczegółowe poznanie mechanizmów patogenetycznych może skutkować nowym podejściem do leczenia. Praca ta stanowi zarazem uzasadnienie dla zaplanowania i przeprowadzenia przedstawionych dalej badań.

Cele główne pracy określone w czterech punktach, wynikają z przedstawionego we wstępie wywodu naukowego, są sformułowane poprawnie. Realizację postawionych celów Doktorantka przedstawiła w kolejnych dwóch pracach.

Wieloletnia retrospektywna obserwacja (10 lat) odczulanych chorych, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia nowych chorób autoimmunologicznych oraz zaostrzeń wcześniej rozpoznanych AID w trakcie immunoterapii alergenowej oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej w grupach pacjentów bez ($n=1053$) i ze współistnieniem chorób autoimmunologicznych ($n=145$). Pierwsza z wzmiankowanych prac zasługuje na wysokie uznanie. Dowodzi dużych umiejętności i zapału naukowego Doktorantki. Wybór grup badanych oraz narzędzi badawczych został przeprowadzony prawidłowo. Uzyskane wyniki dostarczają cennych informacji o braku wpływu ITA na częstsze występowanie nowych zachorowań na AID, a także na liczbę zaostrzeń występującej już choroby z autoagresji. W dyskusji Doktorantka słusznie zaznacza, iż należy oceniać czy i jak zróżnicowane immunopatomechanizmy wielu chorób AID wpływają na odmienne odpowiedzi tych chorych na zastosowanie u nich immunoterapii alergenowej. Nasuwa mi się pytanie czy Doktorantka analizowała u odczulanych występowanie nowych rozpoznań AID w grupach z rodzinnym występowaniem chorób autoimmunologicznych i bez tego obciążenia?



Z krytycznych uwag dotyczących tej części pracy pragnę zwrócić uwagę na brak w rozprawie wzoru kwestionariusza, którym posługiwała się doktorantka oraz brak informacji o jego walidacji.

W trzeciej pracy Doktorantka oceniała skuteczność i bezpieczeństwo ITA u chorujących na chorobę z autoagresji. Nawiązując do obowiązujących zaleceń oraz zgodnie z CHPL produktów nie wszystkie choroby autoimmunologiczne pozwalają na zastosowanie tej formy leczenia. Brak publikacji na ten temat w piśmiennictwie światowym czyni przeprowadzone badania bardzo przydatnymi. Dotychczasowe podejście do tematu utrudnia chorym na choroby autoimmunologiczne, a przynajmniej ich części, dostęp do immunoterapii alergenowej.

Obserwowane podczas odczulania zmiany w nasileniu dotychczasowych objawów oraz występowania objawów ubocznych nie wykazały negatywnego wpływu współwystępowania określonych chorób autoimmunologicznych. Badanie wymaga dalszej oceny w większej grupie pacjentów.

Dyskusja przedstawiona na 3 stronach stanowi krytyczną ocenę uzyskanych wyników omawia je w kontekście zasadności obowiązujących przeciwwskazań do stosowania ITA u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Doktorantka przedstawiając swoje obserwacje tym cenniejsze, że uzupełniające dotychczasowe nieliczne badania, wskazuje na potrzebę rewizji dotychczas obowiązujących restrykcyjnych ograniczeń w stosowaniu ITA u chorujących na choroby autoimmunologiczne. Potrzeba dalszych badań, zwłaszcza prospektywnych, które mogłyby dokładniej ocenić bezpieczeństwo takiego leczenia w poszczególnych jednostkach chorobowych. Ważne jest także dokładne poznanie mechanizmów immunologicznych ITA oraz poszczególnych AID.

Przeprowadzona analiza pozwala Doktorantce na wyciągnięcie końcowych wniosków. Heterogeniczność chorób autoimmunologicznych nie pozwala na uogólnianie uzyskanych wyników na wszystkie choroby z tej grupy, co Doktorantka bardzo rozsądnie podkreśla w swojej rozprawie. Dlatego wnioski 3 i 4 uważam za zbyt daleko posunięte i powinny być ograniczone do wybranych/określonych chorób AID (narządowo-swoistych). Wnioskowanie u nieuzasadnionej obecności chorób autoimmunologicznych wśród przeciwwskazań do ITA wymaga bardziej wyważonego, spersonalizowanego podejścia uwzględniającego konkretną chorobę autoimmunologiczną, stadium aktywności oraz stosowane aktualnie leki.

Praca zawiera także streszczenie w dwóch wersjach językowych (polskiej i angielskiej) oddające sens badania.

Po zapoznaniu się z rozprawą chciałem prosić Doktorantkę o odpowiedź na następujące pytania:

- W jaki sposób definiowano zaostrzenie AID oraz stopień zaostrzenia?
- Czy i jakie inne choroby współwystępowały u badanych?
- Czy i jakie leki zażywali chorujący na AID?

Z obowiązku recenzenta chciałem zwrócić uwagę na:

- niestaranne przedstawianie pozycji piśmiennictwa obejmującą raz woluminy, a innym razem woluminy i numery, poz 1,2,4 itd.
- str 59 prezentowana tabela I nie odzwierciedla informacji o tej tabeli zamieszczonych w tekście.

Pomimo przedstawionych uwag stwierdzam, że praca jest wartościowym opracowaniem o dużych walorach poznawczych. Opisuje niezwykle ważny problem zastosowania ITA i w leczeniu alergii w dynamicznie powiększającej się grupie chorujących na różne zaburzenia autoimmunologiczne. Niewątpliwa zaletą przedstawionej rozprawy doktorskiej jest analiza ważnego praktycznego problemu terapeutycznego. Doktorantka wykazała się szeroką i wyczerpującą aktualną wiedzą na temat omawianych zagadnień.

Podsumowując. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Lek. Dominiki Ochab „Swoista immunoterapia alergenowa u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi – skuteczność, bezpieczeństwo i znaczenie kliniczne” spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i zasługuje na pozytywną ocenę. Kandydatka wykazała w niej zarówno zdolność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, analitycznego myślenia jak również swobodnego operowania danymi literaturowymi.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ust.1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 poz.1571ze zm.).

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lek Dominiki Ochab do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

