

Prof. dr hab. med. Małgorzata Zwolińska-Wcisło  
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

## **Ocena dorobku naukowego i działalności dydaktyczno-organizacyjnej w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Natalii Ukleji-Sokołowskiej**

### **Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej**

Dr Natalia Ukleja-Sokołowska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum (CM) w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (UMK) w Toruniu w 2011 roku. W latach 2013-2017 odbyła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim CM UMK. W 2017 roku obroniła na Wydziale Lekarskim CM UMK rozprawę doktorską pt:” Analiza uczuleń na komponenty alergenowe zwierząt”, która została wyróżniona przez Radę Wydziału CM UMK oraz uzyskała nagrodę za najlepszą pracę doktorską z dziedziny Alergologii w 2017 roku, przyznaną przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne. W latach 2018 do kwietnia 2020 była zatrudniona na stanowisku Asystenta w Katedrze i Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM UMK, a od maja 2020 roku na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM UMK. Od 2018 roku do teraz jest ponadto zatrudniona na etacie szpitalnym Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM UMK. W 2019 roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie Chorób Wewnętrznych, a od 2020 roku jest w trakcie specjalizacji w zakresie Alergologii.

### **Ocena dotychczasowego dorobku naukowego**

Dorobek naukowy doktor Natalii Ukleji-Sokołowskiej, po wyłączeniu 4 publikacji będących podstawą rozprawy habilitacyjnej, opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor (IF): 11,397, obejmuje 66 publikacji naukowych, autorstwo rozdziałów w 3 książkach, współautorstwo 9 rozdziałów w monografiach, 42 streszczenia zjazdowe krajowe i zagraniczne oraz 3 artykuły popularnonaukowe. Łączny IF publikacji wynosi 50,854 i 1446 pkt KBN/MNiSW. Habilitantka jest pierwszym autorem w publikacjach naukowych o łącznym IF: 39,439 i 810 pkt KBN/MNiSW. Współczynnik Hirscha (Web of Science, Scopus) : 6.

Habilitantka znacząco zwiększyła swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Do obszarów zainteresowań badawczych Habilitantki należy zastosowanie testów zahamowania w diagnostyce alergii pokarmowej i inhalacyjnej między innymi u chorych uczulonych na nasiona słonecznika i mango, w diagnostyce których zastosowała test zahamowania z zastosowaniem natywnych pokarmów, celem udowodnienia źródła pierwotnego uczulenia. W badaniach tych oceniała stężenie sIgE dla konkretnych komponent alergenowych przed i po hamowaniu surowicy ekstraktem alergenowym, udowadniając w ten występowanie alergii krzyżowej.

Ponadto Habilitantka zaplanowała i przeprowadziła po raz pierwszy badanie eksperymentalne, z zastosowaniem innego modelu zahamowania, dotyczące aspektu uczulenia na alergeny psa Can f 5 i możliwej reakcji krzyżowej z nasieniem ludzkim, w którym znajdują się istotne ilości swoistego antygeny stercza (PSA). W niniejszym badaniu wykazała umiarkowaną zdolność do reakcji krzyżowej sIgE Can f 5 z ludzkim PSA, która może mieć znaczenie kliniczne u niektórych kobiet. Jednocześnie zaobserwowała, że objawy o charakterze alergii na nasienie męskie nie stanowią typowego obrazu klinicznego uczulenia na Can f 5 u badanych pacjentek. Kolejnym obszarem zainteresowań badawczych dr Natalii Ukleji-Sokołowskiej, które zaowocowały trzema publikacjami, jest rola reakcji zapalnej w innych chorobach, w tym zaburzeniach płodności, które prowadziła we współpracy z Kliniką Ginekologii i Położnictwa CM UMK. Habilitantka przeprowadziła badania dotyczące związku pomiędzy procesami immunologicznymi odpowiedzialnymi za występowanie chorób o podłożu atopowym i chorób odpowiedzialnych za zaburzenia płodności. Przedstawione w jednej z prac wyniki badań wykazały zwiększone ryzyko występowania wad plemników w nasieniu pacjentów obciążonych chorobami atopowymi, co może być związane z przewlekłym stanem zapalnym niskiego stopnia, który generuje alergię.

Ponadto zainteresowania badawcze Habilitantki są związane z diagnostyką in vivo alergii pokarmowej. W dwóch publikacjach przedstawiła aspekty wykonywania prób prowokacji, w których zastosowane są nie tylko potencjalnie uczulające pacjentów alergeny, ale też tak zwane kofaktory (wzmacniacze) reakcji alergicznych, które mogą nasilać reakcję alergiczną. Do takich kofaktorów należy wysiłek fizyczny, alkohol i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Mechanizm alergii indukowanej przez kofaktory Habilitantka omówiła w jednej z publikacji. W kolejnych czterech publikacjach przedstawiła przypadki pacjentów, u których kofaktory odegrały istotną rolę do indukcji objawów alergii.

## **Ocena cyklu publikacji będących podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego**

Zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy w dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003r.,nr 65,poz.595. Dz.U. z 2005 r., nr 164,poz.1365, Dz. U. z 2011r.,nr84, poz.455, dr Natalia Ukleja-Sokołowska wskazała jako podstawę przewodu habilitacyjnego własne osiągnięcia naukowe, składające się z czterech tematycznie powiązanych publikacji pod zbiorczym tytułem:” Zastosowanie nowoczesnych metod immunologicznych w diagnostyce uczulenia na alergeny krewetek” . We wszystkich tych publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem. Łączna wartość bibliometryczna publikacji wyniki: IF=11,397, MNiSW=280 pkt

Prace wchodzące w skład cyklu to:

1. **Ukleja-Sokołowska N**, Gawrońska-Ukleja E, Lis K, Żbikowska-Gotz M, Adamczak R, Sokołowski Ł, Bartuzi Z. Shrimp sensitization in house dust mite allergic patients. , Int J Immunopathol Pharmacol. 2020 Jan-Dec;34:2058738420907188., doi: 10.1177/2058738420907188. PMID: 32138565; PMCID: PMC7065430.
2. **Ukleja-Sokołowska N**, Lis K, Żbikowska-Gotz M, Adamczak R, Kuźmiński A, Bartuzi Z., Clinical utility of immunological methods based on the singleplex and multiplex ImmunoCap systems for diagnosis of shrimp allergy, J Int Med Res. 2021 Apr;49(4):3000605211006597. doi: 10.1177/03000605211006597. PMID: 33840250; PMCID: PMC8044572
3. **Ukleja-Sokołowska N**, Żbikowska-Gotz M, Lis K, Adamczak R, Bartuzi Z, Assessment of TSLP, IL 25 and IL 33 in patients with shrimp allergy, Allergy Asthma Clin Immunol. 2021 Jul 23;17(1):76. doi: 10.1186/s13223-021-00576-9. PMID: 34301307; PMCID: PMC8299623
4. **Ukleja-Sokołowska N**, Lis K, Żbikowska-Gotz M, Adamczak R, Bartuzi Z, IgE, IgG, TSLP, IL 25 and IL 33 in symptomatic and asymptomatic patients sensitized to shrimp allergens. Food and Agricultural Immunology, 32:1, 837-850, DOI: 10.1080/09540105.2021.200554

W cyklu publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego, Habilitantka podjęła się oceny profilu alergenowego pacjentów uczulonych na alergeny krewetek, przebiegu uczulenia, udziału niektórych cytokin w reakcji alergicznej oraz ich wpływu na obraz choroby atopowej z zastosowaniem różnych metod diagnostycznych tej grupie chorych.

W pierwszej opublikowanej pracy, przeprowadziła analizę uczulenia na krewetki w grupie pacjentów z objawami całorocznego, alergicznego nieżyty nosa. W tym celu przebadła grupę 232 pacjentów, u których stwierdzono objawy całorocznego nieżyty nosa. U badanych chorych oznaczano stężenie IgE swoistych dla alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* oraz ekstraktu alergenowego krewetek. U wybranych pacjentów

oznaczano ponadto stężenia IgE swoistych dla komponent alergenowych- tropomiozyny roztoczy Der p 10 i tropomiozyny krewetek Pen a 1. Oznaczenia były wykonywane wysokoczułą metodą immunofluorescencyjną ( ImmunoCAP; Thermo Fisher Scientific). W powyższym badaniu, mającym charakter doniesienia wstępnego, Habilitantka wskazała wysoką częstość występowania uczulenia na krewetki u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego. Wykazała istotną statystycznie silną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IgE swoistych dla komponent alergenowych tropomiozyny krewetek i roztoczy kurzu domowego.

Celem drugiej z przedstawionych publikacji, będącej tematem projektu habilitacyjnego było przeanalizowanie użyteczności klinicznej różnych metod diagnostycznych u pacjentów uczulonych na krewetki. Dokonana przez Habilitantkę analiza porównawcza wyników badania stężenia komponent alergenowych metodą ilościową ImmunoCap Singelix i metodą półilościową ImmunoCap ISAC wykazała, że wyniki w większości przypadków były podobne, ze współczynnikiem korelacji powyżej 0,7. Wskazała ponadto na ograniczenia diagnostyki molekularnej, polegające na niewystarczającej liczbie komponent alergenowych, które można rutynowo oznaczać.

W trzeciej pracy będącej tematem projektu habilitacyjnego, Habilitantka zbadała stężenia Thymic stromal lymphoprotein (TLSP), IL-25, IL-23, aktywujących Th2-zależną odpowiedź immunologiczną, u chorych z rozpoznąną alergią na krewetki. Stężenie TLSP, IL-25, IL-23 było oznaczane metodą ELISA (Cusabio). Badania te wykazały, że u pacjentów z alergią na krewetki stężenia TSLP i IL-25 były znacznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami TLSP, IL-25, IL-23 oraz stężeniem IgE swoistych dla alergenów krewetek.

W czwartej publikacji, Habilitantka przedstawiła analizę stężenia alarmin, TSLP, IL-25, IL-23 oraz porównała ich stężenia ze stężeniem IgG4 i IgE swoistych dla alergenów krewetek u pacjentów bezobjawowo uczulonych na te skorupiaki oraz tych z objawową alergią. Było to pierwsze badanie analizujące stężenie swoistych IgE, IgG, TSLP, IL-25, IL-23 u objawowych i bezobjawowych chorych uczulonych na alergeny krewetek. Uzyskane wyniki badań wykazały brak zależności pomiędzy stężeniami TSLP, IL-25, IL-23 a charakterem i nasileniem objawów klinicznych, co w opinii Habilitantki wymaga dalszych badań celem wyjaśnienia roli IgG4 w zachowaniu równowagi immunologicznej i indukcji tolerancji u pacjentów uczulonych na alergeny krewetek.

Uzyskane wyniki badań pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

1. U pacjentów z IgE zależną alergią na krewetki stwierdzono wysoką częstość współwystępowania uczulenia na roztocza kurzu domowego.
2. Ponieważ znaczna homologia tropomiozyny roztoczy i krewetek oraz fakt, że ich stężenie w dużej mierze się pokrywa, wydaje się być ekonomicznie uzasadnione oznaczanie IgE swoistych dla jednego z tych białek.
3. Wykonanie oznaczeń półilościową metodą ImmunoCap ISAC daje obraz profilu uczuleniowego pacjenta, co jest przydatne dla oceny możliwych reakcji krzyżowych oraz przebiegu naturalnego uczulenia u pacjentów
4. Stężenie TSLP, IL-25 u pacjentów uczulonych na krewetki jest istotnie wyższe niż w przypadku pacjentów, u których wykluczono choroby o podłożu atopowym. Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stężeniem TSLP, IL-25 i IL-23 a występowaniem objawów klinicznych u pacjentów z IgE zależną alergią na krewetki.
5. Stężenie IgG4 i IgE swoistych dla krewetek u pacjentów na nie uczulonych pozostaje bez związku z charakterem i nasileniem objawów klinicznych oraz stężeniem TSLP, IL-25, IL-23 w surowicy krwi.

Podejmowane przez Habilitantkę w ramach wieloletniej pracy naukowej działania oraz wyniki badań mają również istotne znaczenie praktyczne. Mogą być wykorzystane w praktyce klinicznej i przyczynić się do lepszego poznania profilu uczuleniowego pacjenta, możliwych reakcji krzyżowych oraz przebiegu naturalnego uczulenia u pacjentów.

### **Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Działalność dydaktyczna dr Natalii Ukleji-Sokolowskiej, którą prowadzi od 2018 roku w Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM UMK, jest związana z aspektami organizacyjnymi zajęć dydaktycznych. Habilitantka prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia dla studentów kierunku lekarskiego, dietetyki, kosmetologii i pielęgniarstwa CM UMK. Jest opiekunką Studenckiego Koła Alergologicznego przy Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych. Jest promotorem pracy licencjackiej i magisterskiej z zakresu dietetyki. Była wykładowcą na licznych konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych, a także wykładowcą na kursie specjalizacyjnym dla lekarzy w trakcie specjalizacji z Alergologii. Prowadziła też wykłady popularnonaukowe w ramach Dni Nauki i Medycy w Bydgoszczy. Habilitantka jest zaangażowana w interdyscyplinarną współpracę naukową z innymi jednostkami klinicznymi w tym z Kliniką Ginekologii i Położnictwa CM UMK, w zakresie wpływu przewlekłego stanu zapalnego na

epidemiologię i leczenie niepłodności, a także z Kliniką Chorób Zakaźnych CM UMK w zakresie częstości uczulenia na mięso czerwone pod postacią alergii na alfa-gal, u chorych leczonych z powodu boreliozy.

Jest członkiem polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, w tym:

Od 2007 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Od 2017 roku jest sekretarzem Oddziału Kujawsko-Pomorskiego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Od 2013 roku jest członkiem Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI). Od 2019 roku jest przedstawicielką Polski w jednym z Komitetów EAACI: Junior Member National Allergy Societies Representative.

W 2015 roku była członkiem komitetu organizacyjnego XII Międzynarodowego Kongresu PTA w Bydgoszczy

Recenzowała prace naukowe w międzynarodowych czasopismach, między innymi takich jak: Astma, Alergia, Immunologia kliniczna, Medicina, Allergy, International Journal of Environmental research and Public Health, BMJ Case Reports, Molecular Immunology Journal of Clinical Medicine, Journal of Asthma and Allergy, Children.

Habilitantka zrealizowała 2 granty wewnętrzne CM UMK oraz grant zewnętrzny, przyznany na drodze konkursu przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne na projekt badawczy zatytułowany „Zastosowanie diagnostyki molekularnej u pacjentów z objawami alergii na roztocza kurzu domowego i krewetki”

Otrzymała nagrody i wyróżnienia, w tym:

Wyróżnienie Rady Wydziału oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego za najlepszą pracę doktorską oraz Nagrodę Rektora za osiągnięcia dydaktyczne.

### **Podsumowanie**

Przedstawiając powyższą opinię stwierdzam, że dr n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska posiada znaczący dorobek naukowy, którego poziom merytoryczny potwierdzony został publikacjami zamieszczonymi w czasopismach o wysokim wskaźniku oddziaływania. Spełnia on kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Przedstawiony cykl publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego wnosi istotny wkład w rozwój badań dotyczących zastosowania nowoczesnych metod immunologicznych w diagnostyce uczulenia na alergeny krewetek. Habilitantka posiada znaczące osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne. Uwzględniając całość działalności medycznej, naukowej, dydaktycznej, a także organizacyjnej Habilitantki, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera

w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie  
dr n. med. Natalii Ukleji-Sokołowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Margarete Keli'she-Unto

