



Kraków, dn. 4 kwietnia 2018 r.

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marcina Włodarczyka pt.:**

#### **„Objawy niepożądane współczesnych terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit – analiza problemu oraz możliwe nowe cele terapeutyczne”**

Nieswoiste choroby zapalne jelit, takie jak choroba Leśniowskiego – Crohn’a, a także wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), stanowią istotny problem kliniczny, ze względu na trudności w ich leczeniu. Wiąże się to ze skomplikowaną etiopatogenezą tych chorób, której szczegóły nie są dobrze poznane. Trudności te wynikają z wieloczynnikowości etiologii tych schorzeń: odpowiedź immunologiczna jest tu związana z podatnością genetyczną, czynnikami środowiskowymi i mikroflorą światła przewodu pokarmowego. W związku z tym nie został opracowany algorytm terapeutyczny, który doprowadzałby do ostatecznego, definitywnego wyleczenia tych chorób (pełna sanacja), na obecnym poziomie wiedzy medycznej możliwe jest jedynie czasowe wygaszanie zjawisk autoimmunologicznych, prowadzące do cofnięcia się objawów (wywołanie remisji). W związku z autoimmunologiczną patogenezą nieswoistych chorób zapalnych jelit, terapia opiera się w pierwszym rzucie na działaniu przeciwzapalnym. Inspiracją jest tutaj najbardziej znana grupa leków przeciwzapalnych: niesteroidowe leki przeciwzapalne, a wśród nich zmodyfikowana postać kwasu acetylosalicylowego (ASA): kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), znany powszechnie jako mesalazyna. Jest stosowany jako lek pierwszego rzutu, jednakże nie zawsze jest skuteczny, a poza tym daje efekty uboczne w postaci bólów głowy i brzucha oraz nudności. W przypadku silniejszej reakcji autoimmunologicznej, lek ten jest zbyt słaby i konieczne jest zastosowanie silniejszych leków, a mianowicie sterydowych leków przeciwzapalnych (kortykosterydy). Jako silniejsze leki, dają lepsze efekty terapeutyczne, ale okupione jest to poważniejszymi skutkami ubocznymi, gdyż wpływają one na osie regulacyjne podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowe i na gospodarkę hormonalną,

prowadząc do sterydozależności, cukrzycy, osteoporozy, otyłości, a nawet do zespołu Cushinga. Gdy reakcja autoimmunologiczna jest tak silna i sterydy nie powodują remisji, wówczas pozostaje stosowanie leków immunosupresyjnych, jak azatiopryna, cyklosporyna, których stosowanie naraża pacjenta na zakażenia bakteryjne, wskutek znacznego obniżenia odporności. Próbą wyjścia z impasu jest leczenie biologiczne, które modyfikuje komunikację pomiędzy komórkami odpornościowymi. Istotnym było odkrycie kluczowej roli czynnika martwicy guzów alfa (TNF $\alpha$ ) w stymulacji odpowiedzi autoimmunologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, stąd terapie biologiczne nastawione są na neutralizację tego czynnika (leki: infliksymab, adalimumab). Istnieje konieczność dalszych badań w celu opracowania jeszcze skuteczniejszych leków, dających nadzieję na pełne wyleczenie choroby Leśniowskiego – Crohn'a i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniach tych nie można nie uwzględniać efektów ubocznych działania leków, tak aby bilans terapeutyczny był dla pacjenta korzystny. I właśnie tego aspektu dotyczą badania Doktoranta.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Marcina Włodarczyka pt. „Objawy niepożądane współczesnych terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit – analiza problemu oraz możliwe nowe cele terapeutyczne” składa się z 6 prac:

1. **Włodarczyk M.**; Sobolewska A.; Fichna J.; Wiśniewska-Jarosińska M. Prevention and therapeutic strategies of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases: a report of three cases.

Current Drug Targets. 2015;16(3):194-8.

IF 3,029 MNiSW 30 pkt

2. Sobolewska-Włodarczyk A.; **Włodarczyk M.**; Fichna J.; Wiśniewska-Jarosińska M. Alopecia areata in patients with inflammatory bowel disease: an overview.

Folia Medica Cracoviensia. 2016;56(1):5-12.

*A. Sobolewska-Włodarczyk i M. Włodarczyk posiadają równy udział w opublikowanej pracy*

IF brak MNiSW 10 pkt

3. Wiśniewska-Jarosińska M.; **Włodarczyk M.**; Sobolewska A. Zmiany skórne w przebiegu leczenia preparatami przeciw czynnikowi martwicy nowotworów alfa.

Terapia. 2013; 6, z .1, 43-47.

IF brak MNiSW 5 pkt

4. **Włodarczyk M.**; Sobolewska-Włodarczyk A.; Cygankiewicz A.; Jacenik D.; Piechota-Polańczyk A.; Stec-Michalska K.; Krajewska W.; Fichna J.; Wiśniewska-Jarosińska M. G protein-coupled receptor 30 (GPR30) expression pattern in inflammatory bowel disease patients indicates its key role in inflammatory process – a preliminary study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2017 Mar;26(1):29-35. IF 1,837 MNiSW 20 pkt

5. **Włodarczyk M.**; Sobolewska-Włodarczyk A.; Cygankiewicz A.; Jacenik D.; Krajewska W.; Stec-Michalska K.; Piechota-Polańczyk A.; Wiśniewska-Jarosińska M.; Fichna J. G protein-coupled receptor 55 (GPR55) expresses differently in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017 Mar;8:1-5. IF 2,526 MNiSW 20 pkt

6. **Włodarczyk M.**; Fichna J.; Sobolewska-Włodarczyk A. Pharmacology and metabolism of infliximab biosimilars- A new treatment option in inflammatory bowel diseases. *Pharmacological Reports*. 2016 Aug;68(4):797-801. IF 2,587 MNiSW 25 pkt

Na podkreślenie zasługuje tu fakt dużej ilości artykułów naukowych składających się na pracę doktorską (6), znacznie przekraczającą przeciętną ilość artykułów składających się na taką dysertację (3). Wśród nich 4 artykuły zostały opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor; w przypadku 2 – w czasopismach bez Impact Factor, jednakże wszystkie czasopisma są punktowane przez MNiSW. Na podkreślenie zasługuje również, iż wszystkie publikacje, w których Doktorant jest pierwszym autorem, ukazały się w czasopismach z Impact Factor. Sumaryczna wartość tego współczynnika wynosi 9,979, jak na prace doktorskie jest to wynik bardzo wysoki.

Za cel pracy doktorskiej, Doktorant postawił sobie szczegółową analizę objawów niepożądanych ze szczególnym uwzględnieniem epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz zmian skórnych występujących podczas terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit, a także badanie wybranych szlaków zapalnych uczestniczących w patogenezie zmian jelitowych w tych chorobach. Wybór ten wydaje się ze wszech miar słuszny, ponieważ zaburzenia krzepnięcia są częstym powikłaniem działania leków przeciwzapalnych i równocześnie to powikłanie może nasilać jeden z objawów, jakim jest krwawienie do światła

przewodu pokarmowego. Wyznaczenie sobie za cel zmian dermatologicznych jest również interesujące, gdyż choroby autoimmunologiczne często manifestują się zmianami skórnymi.

W pierwszej publikacji Doktorant wykazał, iż cytokiny powstające w przebiegu nieswoistych zapalnych chorób jelit, a zwłaszcza TNF $\alpha$ , zaburzają równowagę układu trombina-antytrombina, co prowadzi do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych i wymaga zastosowania profilaktycznego heparyny. Jest to nowatorskie podejście terapeutyczne, gdyż dotychczas przeważały obawy przed stosowaniem heparyny w tych przypadkach ze względu na ryzyko krwawienia do przewodu pokarmowego.

W drugiej publikacji, o charakterze przeglądowym, omówiono ryzyko zmian skórnych przy zastosowaniu terapii biologicznej skierowanej przeciwko TNF $\alpha$ . Przedstawiono tutaj zjawisko przekierowania reakcji immunologicznych w inne miejsce ustroju (do skóry), w przypadku wygaszenia ich w przewodzie pokarmowym.

W trzeciej publikacji Doktorant analizuje zjawisko współwystępowania łysienia plackowatego i biologicznej terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. W pracy postawiono hipotezę wspólnych szlaków zapalnych dla wyjaśnienia tego zjawiska, chociaż szczegóły patogenezы pozostają niejasne.

W czwartej publikacji przeprowadzona zostaje analiza zmian molekularnych, koncentrując się na roli receptora GPR30. Jest to błonowy receptor, sprzężony z białkiem G, wrażliwym na działanie estrogenów. Aktywacja tego receptora blokuje szlaki działania prozapalnych cytokin, w tym TNF $\alpha$ . Stwierdzona została zwiększona ekspresja białka tego receptora w niezmiennych zapalnie odcinkach jelita w chorobie Leśniowskiego – Crohn'a, bez zmian w przypadku colitis ulcerosa. Wyniki te sugerują ochronne działanie wspomnianych receptorów w chorobie Leśniowskiego – Crohn'a i mogą stanowić inspirację dla dalszych badań klinicznych.

W piątej publikacji Doktorant kontynuuje rozważania molekularne, tym razem dotyczące receptora GPR55. Receptor ten należy do endogennego układu kanabinoidowego. Wyniki badań wykazują, że blokowanie tego receptora może zmniejszać stan zapalny w jelicie, hamując migrację i aktywność leukocytów, zwłaszcza w chorobie Leśniowskiego – Crohn'a.

W szóstej publikacji, o charakterze przeglądowym, przeprowadzona jest analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna leków stosowanych w terapii biologicznej, tzn.

inaktywujących TNF $\alpha$ , pod kątem ich skuteczności terapeutycznej w porównaniu z lekiem oryginalnym: infliksymabem. Wyniki wskazują na porównywalną skuteczność.

We wnioskach Doktorant postuluje interdyscyplinarne podejście kliniczne celem właściwego rozpoznania i terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Oceniana praca podejmuje istotny i trudny temat kliniczny jakim są nieswoiste zapalne choroby jelit. Przedstawione wyniki mogą być inspirujące dla opracowania nowych skuteczniejszych metod terapeutycznych. Praca zawiera zwięzłe i przejrzyste omówienie artykułów na nią się składających, a także oświadczenia zgody wszystkich współautorów artykułów i zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenia badań klinicznych.

Jedynym drobnym niedociągnięciem jest stwierdzenie ze str. 16: „Łańcuchowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR)...”, ponieważ skrót RT jest najczęściej rozumiany bardziej ogólnie, jako „Reverse Transcriptase”, a nie „Real Time”. Lepiej było użyć formuły z „Wykazu skrótów”: Real-time PCR, chociaż w swoich publikacjach (4 publikacja) Doktorant używa sformułowania „Real-time RT PCR”, czyli Real-time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. Ze względu na nazwę „Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction”, można też użyć skrót „qPCR”. Ta drobna uwaga nie umniejsza, oczywiście, wysokiej wartości pracy.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny **praca doktorska lek. Marcina Włodarczyka spełnia wszystkie wymogi stawiane przez procedury przewodu doktorskiego i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Marcina Włodarczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Ponieważ rozprawa doktorska posiada wysokie walory naukowe, a także ze względu na jej ważny wkład do medycyny praktycznej oraz wysoki sumaryczny Impact Factor czasopism, w których wyniki zostały opublikowane, składam wniosek o jej wyróżnienie.**

KATEDRA FIZIOLOGII UJ(CM)  
Wydział Lekarski  
*S. Kwiecień*  
Dr hab. med. Sławomir Kwiecień