

Dr hab. med. Aleksandra Dańczak-Pazdrowska
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Poznań, 26.08.2018

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz Kamili Ociepy

pt. „Ocena ekspresji wybranych białek ścieżki JAK/STAT w dermatozach o podłożu autoimmunologicznym z zajęciem błony śluzowej jamy ustnej”

Choroby błon śluzowych jamy ustnej, z uwagi na mnogość procesów odmiennych patogenetycznie ale o podobnym obrazie klinicznym, stanowią zwykle spore wyzwanie diagnostyczne. Kiedy jednak uporamy się z postawieniem rozpoznania napotykamy często kolejną przeszkodę, jaką jest niesatysfakcjonująca odpowiedź na terapię lub konieczność zmagania się z działaniami niepożądanymi stosowanych leków. Dodatkowo patrząc na tę grupę schorzeń z drugiej strony – strony chorego, są to zmiany które w dramatyczny niekiedy sposób wpływają na jakość jego życia. Dlatego za niezwykle cenną należy uznać każdą inicjatywę mającą na celu zgłębienie patogenetyki i potencjalnie zwiększającą możliwości diagnostyczne i terapeutyczne chorób błon śluzowych, a do takich prac zalicza się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska.

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „*Ocena ekspresji wybranych białek ścieżki JAK/STAT w dermatozach o podłożu autoimmunologicznym z zajęciem błony śluzowej jamy ustnej*” obejmujący 95 stron, w tym 9 zestawień tabelarycznych, 24 ryciny i 219 pozycji piśmiennictwa. Praca została napisana w strukturze numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich: zawiera wstęp, cel i założenia pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie i streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo do tekstu załączono spis najczęściej używanych skrótów oraz tabel i rycin zamieszczonych w pracy.

Przedmiot pracy ujęto w składającym się z kilku podrozdziałów wstępie, w którym Doktorantka początkowo omawia epidemiologię, obraz kliniczny i etiopatogenezę wybranych

przez doktorantkę do analizy chorób autoimmunologicznych zajmujących błony śluzowe, a mianowicie pęcherzycy zwykłej, pemfigoidu, liszaja płaskiego i wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. W dalszej części wstępu przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą ścieżki sygnałowej JAK/STAT oraz jej roli w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym. Ta część pracy kończy się postawieniem określonych założeń i celów pracy, którymi są: (1) określenie ekspresji wybranych białek ścieżki sygnałowej JAK/STAT: JAK3, STAT2, STAT4, STAT6 w nabłonku błony śluzowej jamy ustnej osób chorych na pęcherzycę zwykłą, pemfigoid pęcherzowy, liszaj płaski oraz przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej; (2) określenie ekspresji wybranych białek ścieżki sygnałowej JAK/STAT: JAK3, STAT2, STAT4, STAT6 w nabłonku błony śluzowej jamy ustnej osób zdrowych; (3) określenie roli wybranych białek ścieżki JAK/STAT w różnicowaniu profilu cytokinowego i nacieku zapalnego w wybranych chorobach; (4) wskazanie białek ścieżki JAK/STAT mogących stanowić marker wybranych autoimmunologicznych chorób błony śluzowej w ich aktywnej fazie. Cele pracy stanowią logiczną kontynuację przedstawionych we wstępie rozważań. Uważam, że koncepcja pracy została napisana właściwie, wyraźnie naświetla jaki będzie kierunek poszukiwań Autorki i dowodzi umiejętności planowania badań przez lekarz Kamilę Ociepę.

Badaniami objęto łącznie grupę 67 osób w wieku od 22 do 89 lat z czego 62 stanowiły grupę badaną obejmującą 8 chorych na pęcherzycę zwykłą, 11 na pemfigoid, 38 na liszaj płaski i 5 na wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, a kolejne 5 grupę kontrolną. Celem oceny ekspresji wybranych białek wykonano badanie immunohistochemiczne oceniane następnie przez 2 niezależnych badaczy. Metodykę badania Autorka przedstawiła dokładnie w jednym z podrozdziałów. Narzędzia badawcze dobrane zostały prawidłowo i pozwoliły na zrealizowanie założonych celów pracy

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej za pomocą prawidłowo dobranych testów i przedstawione w formie opisowej, tabelarycznej i na rycinach. Ten kluczowy dla dysertacji doktorskiej rozdział przedstawia uzyskane dane w sposób syntetyczny i przemyślany. Autorka zwraca uwagę na różnice w ekspresji wybranych białek w grupach badanych, uzyskując w ten sposób swoiste „wzory” ekspresji w poszczególnych jednostkach chorobowych poddanych analizie. Na szczególne wyróżnienie zasługują dobrej jakości zdjęcia przedstawiające wyniki badań immunohistochemicznych. Przedstawione wyniki odpowiadają założonym przed Doktorantką celom badawczym.

Doktorantka na 16 stronach przedstawiła dyskusję, w której zawarła poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa. Stanowi on dowód na rozległą wiedzę i znajomość tematu w obrębie którego poruszała się Doktorantka w trakcie przygotowania, wykonania i podsumowania pracy. Lekarka Kamila Ociepa wykazała, że potrafi krytycznie interpretować wyniki własne w świetle doniesień innych autorów. Zwięzłość wyrażanych myśli pozwala na zorientowanie się w opracowanym materiale. Zagadnienia przedstawione są przejrzysto. Analiza wyników własnych w kontekście aktualnej wiedzy doprowadziła do interesujących, bo praktycznych, spostrzeżeń wskazujących na różnice w ekspresji badanych białek w poszczególnych, podlegających analizie, jednostkach chorobowych. Co więcej prezentowane wyniki stanowią wskazówkę do dalszych badań, które mogą w przyszłości doprowadzić do rozwoju nowych strategii leczenia tej grupy chorób.

Rozprawę wieńczą wnioski o charakterze opisowym, które wypływają bezpośrednio z badań własnych Doktorantki i odpowiadają na określone założenia i cele pracy.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate. W zbiorze 219 prac znajdują się pozycje trafnie wyselekcjonowane w odniesieniu do materiału własnego i dyskutowanego tematu.

Z obowiązku recenzenta muszę jednak zwrócić uwagę na kilka szczegółów:

1. W rozdziale „Wyniki” Autorka stosuje niejednorodny sposób ich podawania – niekiedy są to wartości do 2., niekiedy do 3. miejsca po przecinku i nadmiernie chętnie stosuje znak „<”, co więcej niefrasobliwie zamieniając go w kilku miejscach ze znakiem „=” (np. strona 36, gdzie występują różnice pomiędzy wartościami podanymi w tabeli i w tekście). Niestety w kilku sytuacjach ma to znaczenie dla właściwej interpretacji wyników np.
 - a. Strona 38 i 42: wartości $p < 0,06$ i $< 0,49$ niekoniecznie muszą oznaczać brak istotności statystycznej jak podaje to Autorka;
 - b. Strona 40: porównując ekspresję STAT4 w grupie chorych na pęcherzycę i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Doktorantka w tekście podaje wartość $p = 0,05$, co oczywiście jest wartością nieistotną statystycznie, ale już w tabeli znajdujemy wartość $p < 0,05$ co jednak na istotność wskazuje;


c. Podobna sytuacja ma miejsce na stronach 42 i 43 w odniesieniu do ekspresji STAT6 w grupie kontrolnej i chorych na liszaja płaskiego.

Wydaje się, że należałoby ujednoczyć sposób podawania uzyskanych wyników np. do 3 miejsc po przecinku i w miarę możliwości stosować znak „<” jedynie w sytuacjach gdy wartość p uzyska wartość $<0,001$.

2. Niespójnie podano też wartość p odnoszącą się do różnicy pomiędzy ekspresją STAT4 w grupie chorych na liszaja płaskiego i kontrolnej: str. 38 w tekście podano wartość 0,02, str. 40 w tabeli podano wartość 0,2.
3. Doktorantka powinna zastosować ujednolicony schemat cytowania prac w rozdziale „Piśmiennictwo”.

Nasunęły mi się również drobne uwagi redakcyjne, które przekazałam bezpośrednio Doktorantce, a które podobnie jak wyżej wymienione uwagi nie wpływają na merytoryczną wartość pracy.

Reasumując, rozprawa doktorska pt. „*Ocena ekspresji wybranych białek ścieżki JAK/STAT w dermatozach o podłożu autoimmunologicznym z zajęciem błony śluzowej jamy ustnej*” stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego. Układ rozprawy jest przejrzysty, ujęcie tematu rzeczowe, opisy wyników logiczne. Praca stanowi bardzo interesujące opracowanie, poszerzające naszą wiedzę dotyczącą patogenezы tych rzadkich schorzeń i dającym podstawy do dalszych poszukiwań w obranym przez Doktorantkę kierunku. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Uważam, że spełnia ona kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych i na tej podstawie **wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**


dr hab. n. med. Aleksandra Bańczak-Pazdrowska
specjalista dermatolog i wenerolog
tel. kom. 602 15-83-60
7 3 9 0 1 6 3