



**WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MON**

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Klinika Dermatologiczna

tel. +48 261 816 241; tel./fax: +48 261 817 187

Warszawa. 27.12.2019

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Irminy
Olejniczak-Staruch**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Irminy Olejniczak-Staruch pt.: „Wpływ długoterminowej terapii biologicznej łuszczycy na wybrane markery stanu zapalnego i parametry gospodarki metabolicznej” postawiono sobie za ocenę wpływu terapii biologicznej na parametry gospodarki lipidowej i metabolicznej chorych. Podstawą do rozwoju nowoczesnych terapii w leczeniu łuszczycy stało się zrozumienie mechanizmów immunologicznych modulujących proces zapalny. W patogenezie choroby istotną rolę odgrywa aktywacja limfocytów T pomocniczych, a dokładnie subpopulacje Th1, Th17 i Th22. Wszystkie odkrycia związane z etiologią łuszczycy przyczyniły się do zmiany koncepcji

klasyfikacji ze schorzenia dotyczącego jedynie skóry, na chorobę o podłożu zapalnym, ogólnoustrojowym. W trakcie rozwoju reakcji zapalnej dochodzi do wzrostu ilości ww. szczególnych subpopulacji limfocytów w skórze oraz zwiększonego wydzielania ich cytokin tzn: INF- γ , TNF- α , IL-17 i IL-22. Cytokiny te zwrótnie aktywują i utrzymują proces zapalny. Ogólnoustrojowy stan zapalny związany jest również bezpośrednio z rozwojem licznych chorób współistniejących. U chorych na łuszczycę częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się łuszczycowe zapalenie stawów, choroby metaboliczne (cukrzycę, insulinooporność, dyslipidemię), choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, udary mózgu), choroby psychiatryczne (depresję, zaburzenia lękowe, nadużywanie substancji psychoaktywnych), niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz choroby zapalne jelit. Uwzględnienie towarzyszących problemów w leczeniu chorych na łuszczycę ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii, a w konsekwencji poprawy jakości życia chorych. Elementy te stanowią podstawę koncepcji ogólnego leczenia przewlekłych chorób zapalnych. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na czynniki predykcyjne związane ze nieskutecznością terapii u chorych na łuszczycę. Wśród nich najczęściej wymieniany jest wysoki wskaźnik masy ciała oraz współistnienie zespołu metabolicznego. Wykazano, że z ciężkim przebiegiem choroby może mieć związek co najmniej dwu lub trzykrotny wzrost śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. Chorzy na ciężką łuszczycę znajdują się zatem w grupie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Ocena wpływu skutecznej terapii biologicznej na parametry gospodarki lipidowej i metabolicznej jest w moim przekonaniu bardzo interesująca. Wybór przez doktorantkę tematu pracy uważam zatem za szczególnie trafny i zgodny z moimi oczekiwaniami. Warto zaznaczyć, że w dostępnym piśmiennictwie, pomimo aktualności tematu, nie ma wielu danych z codziennej praktyki klinicznej dotyczących tego zagadnienia. Podnosi to znacznie wartość poznawczą pracy lek. Irminy Olejniczak-Staruch. W przyszłości rozprawa może mieć również wymiar praktyczny związany z opracowaniem mechanizmów personalizacji terapii, tzn. dopasowywania leku do pacjenta. Świadczy to umiejętności Doktorantki planowania badań naukowych.

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały – wstęp, cele i założenia materiału i metody, wyniki, omówienie oraz wnioski zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach naukowych (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595). Zawiera łącznie 119 stron tekstu, 19 rycin i 99 tabel. W pracy znajduje się odniesienie do 276 pozycji piśmiennictwa.



Wstęp zawiera opis epidemiologii obrazu klinicznego i histopatologicznego łuszczycy. Zawiera również szczegółowe informacje dotyczące etiopatogenezy choroby, w tym udziału czynników genetycznych, roli układu immunologicznego, procesów autoimmunologicznych i czynników wywołujących. W rozdziale znajduje się także opis metod leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych przez Doktorantkę terapii biologicznych, tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu. Wstęp obejmuje także zagadnienia dotyczące łuszczycowego zapalenia stawów, innych schorzeń towarzyszących łuszczycy oraz wpływu choroby na jakość życia pacjentów. Uzupełnienie rozdziału pierwszego stanowią informacje dotyczące roli wybranych markerów stanu zapalnego i zaburzeń gospodarki metabolicznej w przebiegu łuszczycy tzn. rezystyny, leptyny, adiponektyny, homocysteiny, kwasu foliowego oraz wybranych cytokin prozapalnych będących jednymi z kluczowych elementów patogenetycznych IL-6 i IL-22. Rozdział pierwszy zawiera zatem istotną wiedzę stanowiącą podstawę teoretyczną podjętych badań.

Rozdział drugi zawiera prawidłowo sformułowany cel pracy, którym była ocena skuteczności długoterminowej wybranych terapii biologicznych. Realizując cel pracy lek. Irmina Olejniczak-Staruch postanowiła dokonać oceny wpływu leczenia biologicznego na osiem szczegółowo określonych parametrów badawczych tzn.:

1. wskaźnik nasilenia zmian skórnych – PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)
2. BMI
3. stężenie adipokiny: adiponektyny, rezystyny i leptyny
4. parametry gospodarki lipidowej, tj. cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, TG
5. stężenie homocysteiny
6. stężenie kwasu foliowego
7. cytokin prozapalnych IL-6 i IL-22 oraz dokonać
8. korelacji zmian powyższych substancji w krwi pacjentów ze skutecznością terapii wyrażoną wskaźnikiem PASI

W rozdziale trzecim opisane zostały materiał i metody badań oraz analiza statystyczna. Grupę badaną stanowiło 42 chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, leczonych biologicznie w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W grupie tej 19 chorych było leczonych adalimumabem, 11 etanerceptem, 7 infliksymabem oraz 5 ustekinumabem. U wszystkich badanych chorych

pobrano krew w celu oznaczenia stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, stężenia frakcji LDL, HDL, rezystyny, adiponektyny, leptyny, kwasu foliowego, homocysteiny, IL-6 i IL-22 przed oraz w 3., 12., 24 i 36. miesiącu terapii. Grupę kontrolną stanowiło 30 ochotników bez łuszczycy dobranych pod względem wieku i płci. W 0., 3., 12., 24. i 36. miesiącu terapii biologicznej określono również BMI pacjentów, oceniono nasilenie zmian skórnych za pomocą wskaźnika PASI oraz jakość życia wg DLQI. Opracowanie statystyczne wyników zostało wykonane z użyciem oprogramowania Statistica. Metodyka badań jest prawidłowo dobrana do postawionych celów pracy.

W rozdziale czwartym przedstawiono wyniki otrzymane w trakcie przeprowadzonych badań. Podzielony jest na czternaście podrozdziałów, w których przedstawiono wyniki oceny wpływu terapii biologicznej na PASI, wpływu na DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), BMI (ang. *Body Mass Index*), na stężenie leptyny, rezystyny, adiponektyny, stężenie lipidów w surowicy chorych tj. stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, LDL (ang. *low-density lipoprotein*) oraz HDL (ang. *high-density lipoprotein*), wpływu na stężenie homocysteiny, kwasu foliowego oraz na stężenie interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 22 (IL-22). Dodatkowe podrozdziały obejmują porównanie grupy kobiet i mężczyzn, porównanie grupy pacjentów z łuszczycą plackowatą z grupą pacjentów z współistniejącym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz ocenę korelacji stężeń markerów stanu zapalnego i parametrów gospodarki metabolicznej ze wskaźnikami PASI i BMI. W podrozdziałach znajdują się tabele i ryciny przedstawiające analizę statyczną z komentarzem w pełni umożliwiającym ich zrozumienie. Zaznaczyć należy, że przeprowadzona ocena wpływu leczenia na DLQI nie była szczegółowym celem badawczym jednak wykonanie badania jakości życia było niezbędnym parametrem analizy aktywności choroby. Wskaźnik PASI chorych leczonych adalimumabem wynosił początkowo $15,12 \pm 4,01$, etanerceptem - $13,9 \pm 3,41$, infliksymabem - $13,51 \pm 3,73$, ustekinumabem - $14,76 \pm 2,50$. W 3-miesiącu terapii u pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia zmian skórnych wg wskaźnika PASI we wszystkich badanych grupach tzn.: leczonej adalimumabem - $3,13 \pm 2,74$, etanerceptem - $3,81 \pm 3,44$, infliksymabem $5,1 \pm 4,97$ i ustekinumabem $2,72 \pm 3,56$. Efekt kliniczny oceniony PASI utrzymywał się również w 36. miesiącu terapii lekami biologicznymi (odpowiednio PASI: $2,98 \pm 1,78$, $2,52 \pm 0,60$, $2,84 \pm 2,13$ i $2,3 \pm 1,44$). W żadnej z badanych grup nie wykazano istotnej zmiany wskaźnika BMI w trakcie terapii biologicznej, jak również wpływu badanych leków na stężenie adiponektyny w surowicy chorych. W badaniu własnym Doktorantka stwierdziła, że średnie stężenie tej rezystyny zmniejszało się istotnie w trakcie

terapii wszystkimi lekami biologicznymi. W trakcie leczenia obniżało się również stężenie leptyny. W grupach leczonych etanerceptem i infliksymabem otrzymane różnice były istotne statystycznie. W badanej grupie chorych średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych przed terapią biologiczną było istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Doktorantka wykazała również, istotny wpływ terapii inhibitorami TNF- α na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych. Zależności takiej nie wykazano w przypadku terapii ustekinumabem. W trakcie badań stwierdzono także istotny spadek stężenia trójglicerydów i LDL pod wpływem terapii biologicznej, jak również istotny wzrost stężenia HDL podczas terapii etanerceptem i infliksymabem. Dodatkowo lek. Irmina Olejniczak-Staruch stwierdziła pośredni wpływ poszczególnych leków biologicznych na stężenie homocysteiny i wzrost stężenia kwasu foliowego. Badania własne Doktorantki wykazały również istotne zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych: IL-6 i IL-22 w trakcie terapii biologicznej.

Rozdział piąty to omówienie. W części tej w sposób rzetelny doktorantka omówiła wyniki badań własnych i porównała z dostępnymi w piśmiennictwie wynikami badań innych autorów. Rozdział podzielony jest na dziesięć podrozdziałów omawiających wyniki oceny PASI, DLQI, BMI, adipokiny, homocysteiny, kwasu foliowego, zaburzeń gospodarki lipidowej towarzyszących łuszczycy, interleukiny 6, interleukiny 22 oraz wpływu terapii biologicznej na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Doktorantka wskazuje, że w badaniu własnym otyłość (BMI>30) stwierdziła u 40% pacjentów z łuszczycą i 16,7% osób z grupy kontrolnej. Średni wskaźnik masy ciała (BMI) chorych przed włączeniem terapii był statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej. Wyniki te potwierdzają dane piśmiennictwa, które również wskazują na częstsze występowanie otyłości u chorych na łuszczycę. W przeciwieństwie, do badań innych autorów wskaźnik BMI nie zmieniał podczas leczenia inhibitorami TNF- α i ustekinumabem. W badaniu własnym Doktorantki, podobnie jak z większości dostępnych publikacji, wykazano podwyższone stężenie leptyny u pacjentów z łuszczycą. Wszystkie badane leki przyczyniły się do spadku stężeń leptyny w surowicy chorych, jednak tylko w grupach leczonych etanerceptem i infliksymabem, wykazana różnica ta była istotna statystycznie. Nie wykazano korelacji pomiędzy średnim stężeniem leptyny w surowicy chorych a wskaźnikiem BMI. Obserwację tę lek. Irmina Olejniczak-Staruch tłumaczy faktem braku istotnej zmiany masy ciała pacjentów w trakcie terapii biologicznej. Podobne obserwacje dotyczą wyższego stężenia rezystyny (różnica istotna statystycznie tylko wśród grupie pacjentów leczonych adalimumabem) w grupie chorych z łuszczycą przed leczeniem w



porównaniu do grupy kontrolnej, jak również obniżenia jej stężenia w trakcie terapii biologicznej wszystkimi badanymi lekami. Doktorantka zwraca uwagę, że stężenie adiponektyny w badanej grupie chorych na łuszczycę przed rozpoczęciem terapii było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Brak zmian w trakcie oceny wg Doktorantki, również może zależeć od wskaźnika BMI. Lekarka Irmina Olejniczak-Staruch, w przeciwieństwie do danych piśmiennictwa, nie stwierdziła istotnej różnicy pomiędzy stężeniem homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą i grupy kontrolnej. Brak zależności takiej może wynikać z niewielkiej ocenianej grupy chorych. W badaniu własnym Doktorantka wykazała także, że stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów przed rozpoczęciem terapii biologicznej było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. W grupie chorych leczonych etanerceptem stwierdzono również znaczący spadek stężenia kwasu foliowego podczas terapii. Lekarka Irmina Olejniczak-Staruch w trakcie swoich badań potwierdziła wpływ długoterminowej terapii biologicznej łuszczycy na niektóre parametry gospodarki lipidowej i metabolicznej tzn. lipidogram, stężenie rezystyny, homocysteiny, kwasu foliowego. Szczegółowo omówiła również przyczyny zmniejszenia stężenia IL-6 i IL-22 w trakcie terapii biologicznej. W trakcie dyskusji Doktorantka wskazuje także na ograniczenia pracy wynikające z niewielkiej liczby badanych chorych, w szczególności jeżeli uwzględni się podział na grupy ze względu na przyjmowany lek. Badania na większej grupie pacjentów, w ocenie lek. Irminy Olejniczak-Staruch umożliwiłyby lepszą ocenę roli przewlekłego leczenia biologicznego w ograniczeniu ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą.

Rozdział szósty zawiera osiem wniosków mających istotną wartość poznawczą oraz znaczenie w praktyce klinicznej tzn.:

- 1) 36-miesięczna terapia biologiczna łuszczycy wykazała skuteczność kliniczną, wyrażoną istotnym i stałym obniżeniem wskaźnika PASI.
- 2) A) Długoterminowa terapia biologiczna skutkowała istotnym obniżeniem stężenia rezystyny w surowicy pacjentów z łuszczycą.
B) Średnie stężenie leptyny w surowicy pacjentów z łuszczycą istotnie spadało pod wpływem terapii etanerceptem i infliksymabem, nie zaś – adalimumabem i ustekinumabem.
C) Nie obserwowano istotnych zmian w stężeniach adiponektyny w trakcie leczenia biologicznego.

- 3) Terapia biologiczna istotnie wpływała na poprawę parametrów gospodarki lipidowej leczonych chorych poprzez obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i cholesterolu LDL, a wzrost stężenia HDL w surowicy.
- 4) Nie obserwowano istotnego wpływu terapii biologicznej na średnią masę ciała pacjentów z łuszczycą, wyrażonej wskaźnikiem BMI.
- 5) Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych: IL-6 i IL-22 w surowicy krwi chorych potwierdziło przeciwzapalne działanie leków biologicznych.
- 6) 36-miesięczna terapia inhibitorami TNF- α istotnie wpływała na zmniejszenie stężenia homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą.
- 7) Długoterminowa terapia etanerceptem (nie zaś adalimumabem, infliksymabem, ani ustekinumabem) skutkowała istotnym wzrostem stężenia kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą.
- 8) Brak korelacji badanych parametrów ze wskaźnikiem PASI, może wskazywać, iż mechanizm działania terapii biologicznej w łuszczycy na parametry gospodarki lipidowej i metabolicznej jest niezależny od ich wpływu na poprawę w zakresie zmian skórnych.

W moim przekonaniu istotne wydają się wnioski mające bezpośredni związek z wpływem terapii biologicznej na gospodarkę lipidową oraz metaboliczną i przy publikacji materiału proponuję mocniej je wyeksponować.

Pozostałe rozdziały zawierają streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz dwa załączniki zawierające kwestionariusze użyte w badaniu klinicznym.

W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią istotny wkład w uzupełnieniu wiedzy dotyczącej związku łuszczycy z zaburzeniami gospodarki lipidowej i metabolicznej, jak również wpływu na nie prawidłowej, długotrwałej terapii lekami biologicznymi. Dojrzałość naukową Doktorantki można zauważyć w trakcie omawiania wyników uzyskanych badań. W mojej ocenie to bardzo wartościowa część dysertacji, w której Doktorantka wskazuje również na ograniczenia swojej pracy. Jej głównym ograniczeniem jest liczba ocenianych w poszczególnych grupach chorych, która może mieć wpływ na wyniki ocenianych zależności. Analizując całość pracy należy wziąć pod uwagę fakt, że w naszych warunkach zebranie w praktyce klinicznej takiej liczby leczonych biologicznie chorych stanowi nie lada wyzwanie. Chciałbym także podkreślić ilość pracy wykonanej przez Doktorantkę w trakcie zbierania i opracowywania wyników badań u chorych, których odzwierciedleniem jest liczba ocenianych u poszczególnych chorych parametrów i zwrócić uwagę na bardzo długi bo



36. miesięczny czas obserwacji chorych. Zgadzam się w pełni z Doktorantką, w kwestii potrzeby przeprowadzenia takich badania na większej grupie pacjentów i w tym miejscu zachęcam lek. Irminę Olejniczak-Staruch do ich kontynuowania. O ich wartości pracy świadczy również fakt, że jej część została przyjęta do publikacji w czasopiśmie umieszczonym na Liście Filadelfijskiej.

Zakres całej pracy tzn. zaplanowanie i wykonanie badań, prowadzona dyskusja i opracowane wnioski oraz dorobek naukowy doktorantki jest w mojej ocenie wystarczający dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Irminy Olejniczak-Staruch do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na jakość przeprowadzonych badań, których odzwierciedleniem jest przyjęcie do publikacji części wyników w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem

Witold Owczarek

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
KLINIKA DERMATOLOGICZNA
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
Regon: 010294487; NIP 113-23-93-221

KIEROWNIK KLINIKI DERMATOLOGICZNEJ
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

plk dr hab. n. med. Witold OWCZAREK
profesor nadzwyczajny WIM