



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra Dermatologii i Wenerologii

Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: (48) 52 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 2020-05-22

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Tomaszewskiej
p.t. „Ocena stężeń wybranych cytokin prozapalnych w surowicy krwi u pacjentów z
łysieniem plackowatym i bielactwem nabytym”.**

Łysienie plackowate oraz bielactwo nabyte należą do stosunkowo częstych dermatoz zaliczanych do grupy chorób autoimmunologicznych i/lub autozapalnych. Podobna etiopatogeneza obu jednostek chorobowych, wiek pojawienia się pierwszych objawów, częste ich współwystępowanie oraz stygmatyzacja istotnie obniżająca jakość życia chorych, uzasadnia tematykę badania wybraną przez Doktorantkę. W patogenezie łysienia plackowatego i bielactwa nabytego wskazuje się również na udział czynników genetycznych, predysponujących do rozwoju tych chorób, czynników infekcyjnych (w tym pasożytniczych) oraz czynników emocjonalnych, często działających na zasadzie „mechanizmu spustowego” aktywującego kaskadę procesów autoimmunologicznych i autozapalnych. Widoczne objawy choroby, takie jak ogniska łysienia, czy całkowita utrata włosów oraz obecność plam odbarwieniowych, często dotyczących okolic ciała istotnych pod względem estetycznym (twarz, grzbiety rąk, ogniska odbarwionych włosów i

białe plamy na płytkach paznokciowych), skłaniają lekarzy i naukowców do poszukiwania nowych, skutecznych metod hamowania aktywności procesu chorobowego oraz przywracania prawidłowego owłosienia i koloru skóry i jej przydatków. Warto zaznaczyć, że pacjenci chorujący na łysienie plackowate, czy bielactwo nabyte znajdują się w grupie pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju innych chorób autoimmunologicznych/autozapalnych, np. choroby Hashimoto, cukrzycy typu I, niedokrwistości megaloblastycznej i wielu innych. Znane metody terapii obejmują leczenie miejscowe (immunosupresyjne, immunomodulujące), fototerapię oraz leczenie chirurgiczne (głównie stosowane w leczeniu bielactwa nabytego). Ostatnie lata obfitują w liczne doniesienia na temat skuteczności leczenia antycytokinowego (biologicznego) oraz terapii celowanych w zwalczaniu chorób autoimmunologicznych/autozapalnych (np. łuszczycy plackowatej, autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, pokrzywki przewlekłej spontanicznej) oraz nowotworowych (np. czerniaka skóry). Aktualnie prowadzone są badania kliniczne III fazy z zastosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK) zarówno u chorych z łysieniem plackowatym, jak i bielactwem nabytym. Mając na uwadze powyższe informacje uważam, że tematyka pracy doktorskiej jest bardzo aktualna i wpisuje się w najnowsze trendy badań cytokin prozapalnych w kontekście poszukiwania nowych metod leczenia opisanych wyżej chorób.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ i składa się z 6 rozdziałów: Wstępu, Założeń i celów pracy, Materiału i metod, Wyników, Dyskusji i omówienia wyników oraz Wniosków. Dysertacja obejmuje 136 stron i zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa oraz spis rycin i spis tabel wraz z załącznikami.

We „Wstępie” pracy Autorka definiuje i opisuje łysienie plackowate i bielactwo nabyte. Szczegółowo omawia etiopatogenezę i mechanizmy genetyczne predysponujące do rozwoju tych

jednostek chorobowych. W dalszej części rozdziału Doktorantka charakteryzuje wybrane cytokiny oraz przedstawia ich udział w różnych stanach chorobowych. Rozdział ten w sposób zrozumiały wprowadza czytelnika w tematykę podjętych problemów badawczych.

Praca ma charakter oryginalny, a jej celem było:

1. oznaczenie stężeń wybranych cytokin prozapalnych: IFN- γ ; IL-1 β , IL-6, IL-17A w surowicy krwi obwodowej pacjentów z łysieniem plackowatym, pacjentów z bielactwem nabytym oraz w grupie kontrolnej.

2. porównanie stężeń wymienionych powyżej cytokin prozapalnych u pacjentów z łysieniem plackowatym, bielactwem nabytym oraz u pacjentów z grupy kontrolnej.

3. uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy stężenia powyższych cytokin różnią się istotnie w zależności od płci pacjentów.

4. wykazanie ewentualnej zależności między stężeniami badanych cytokin a nasileniem klinicznym procesu chorobowego (łysienie plackowate - skala SALT, bielactwo skala VASI).

5. wykazanie ewentualnej zależności między stężeniami badanych cytokin a czasem trwania choroby i jej aktywnością (czasem trwania obecnego epizodu – skala VIDA).

6. wykazanie ewentualnej zależności między stężeniami badanych cytokin a obecnością łysienia plackowatego/bielactwa w rodzinie pacjenta.

7. wykazanie ewentualnej zależności między stężeniami badanych cytokin a obecnością choroby autoimmunologicznej tarczycy u pacjenta i w jego rodzinie.

8. wykazanie ewentualnej zależności między stężeniami badanych cytokin a obecnością choroby atopowej u pacjenta i w jego rodzinie.

Uważam, że pierwszy punkt nie powinien stanowić celu pracy, ponieważ oznaczenie stężeń badanych cząsteczek, jest jednym z elementów metodyki badawczej, który ma pozwolić na

udzielenie odpowiedzi na pytania zawarte w hipotezach zerowych. Pozostałe cele i założenia pracy uważam za bardzo trafne i ciekawe.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka szczegółowo opisuje grupy badane i grupę kontrolną oraz podaje kryteria włączenia i wyłączenia chorych do poszczególnych grup. Doktorantka zapoznaje czytelnika rozprawy z przebiegiem przeprowadzonego badania podmiotowego, przedmiotowego oraz wykonanymi badaniami diagnostycznymi, jakie przeprowadzono u wszystkich uczestników omawianego projektu. W dalszej części rozdziału Doktorantka opisuje metodykę wykonanych badań laboratoryjnych oraz przedstawia sposób opracowania statystycznego uzyskanych wyników. Metody wykorzystane w pracy oraz opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie budzą moich zastrzeżeń.

Wyniki badań są dobrze udokumentowane i przedstawione w przejrzysty i staranny sposób. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że:

1. Stężenie IFN- γ , IL-1 β , IL-6, oraz IL-17A u pacjentów z łysieniem plackowatym i pacjentów z bielactwem nabytym jest istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wyniki te wskazują na ogólnoustrojową aktywację powyższych cytokin prozapalnych oraz ich potencjalny udział w zjawiskach patogenetycznych prowadzących do rozwoju procesu chorobowego.
2. Stężenie IL-6 było istotnie statystycznie wyższe w surowicy u pacjentów z bielactwem nabytym w porównaniu z grupą pacjentów z łysieniem plackowatym, co może świadczyć o wyższym systemowym uwalnianiu tej cytokiny u pacjentów z bielactwem nabytym. Wykazanie istotności tej zależności wymaga badań na dużych grupach chorych.
3. U pacjentów z łysieniem plackowatym stwierdzono istotną statystycznie korelację dodatnią między stężeniem IL-6 a czasem trwania choroby.
4. U pacjentów z łysieniem plackowatym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu badanych cytokin prozapalnych w zależności od płci, nasilenia

procesu chorobowego, jego aktywności. 5. U pacjentów z bielactwem nabytym stwierdzono, że stężenie IL-1 β wykazuje istotną statystycznie korelację dodatnią z nasileniem klinicznym oraz czasem trwania choroby, ujemną zaś z aktywnością procesu chorobowego, co może świadczyć, że udział wymienionej cytokiny w początkowych etapach rozwoju schorzenia ogranicza się do bezpośredniego patogennego oddziaływania na komórki w obrębie zmienionej chorobowo skóry. 6. U pacjentów z bielactwem nabytym wykazano również istotną statystycznie korelację ujemną między stężeniem IFN- γ a nasileniem procesu chorobowego. 7. U pacjentów z bielactwem nabytym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu badanych cytokin prozapalnych w zależności od płci. 8. U pacjentów z łysieniem plackowatym i bielactwem nabytym nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stężenia badanych cytokin prozapalnych w zależności od dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku łysienia plackowatego/bielactwa nabytego oraz obecności choroby autoimmunologicznej tarczycy u pacjenta/w jego rodzinie. 9. Wykazano, że stężenie IL-1 β jest istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z łysieniem plackowatym bez atopowego zapalenia skóry w porównaniu z grupą pacjentów z łysieniem plackowatym i atopowym zapaleniem skóry, co może być związane ze zmianami ekspresji receptorów dla IL-1 β u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. 10. W zakresie pozostałych cytokin prozapalnych zarówno u pacjentów z łysieniem plackowatym, jak i u pacjentów z bielactwem nabytym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zależności od obecności atopowego zapalenia skóry u pacjenta/w jego rodzinie. 11. Otrzymane wyniki sugerują, że choroby te mogą dzielić wspólne ścieżki etiopatogenetyczne. Nieprawidłowości mechanizmów immunologicznych wynikają najprawdopodobniej z dysregulacji układu wzajemnych powiązań sieci cytokinowej

wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej oraz zaburzeń równowagi między subpopulacjami limfocytów Th, z przewagą Th1 i Th17.

W „Dyskusji i omówieniu wyników” Autorka porównuje uzyskane wyniki badań z danymi z piśmiennictwa. Omówienie wyników jest bardzo ciekawe, logiczne i przeprowadzone w oparciu o najnowsze światowe piśmiennictwo dotyczące przedmiotowej tematyki. Dysertację kończy jedenaście wniosków, odpowiadających na postawione cele badawcze. Piśmiennictwo liczy 212 pozycji, jest bardzo aktualne, głównie anglojęzyczne i zostało prawidłowo dobrane.

Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące również poprawnej pisowni i numeracji stron (np. informacja o źródłach finansowania znajduje się na stronie 121, a nie na stronie 122, jak podaje w spisie treści Autorka pracy), nie dopatrzyłem się większych błędów merytorycznych i metodycznych.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem poznawczym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Katarzyny Tomaszewskiej pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie realizowanego tematu, wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa odpowiada aktualnym warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Tomaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie pracy. Wniosek o wyróżnienie pracy uzasadniam dużą wartością poznawczą oraz praktyczną przeprowadzonych przez Doktorantkę badań.

Z wyrazami szacunku
6
KIEROWNIK
Katedry Dermatologii i Wenerologii
prof. dr hab. Rafał Czajkowski