



Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM

Olsztyn, 20.08.2022

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych

Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Recenzja pracy doktorskiej lek. Magdaleny Kutwin

na podstawie cyklu publikacji pt. „Analiza markerów molekularnych w korelacji z przebiegiem klinicznym u chorych na łuszczycę”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka

1. Kutwin M, Migdalska-Sęk M, Brzeziańska-Lasota E, Zelga P, Woźniacka A. Analysis of molecular markers as IL-12, IL-22 and IFN- γ in correlation with a clinical course in patients with psoriasis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2020 Sep 17;33(5):635-647.
2. Kutwin M, Migdalska-Sęk M, Brzeziańska-Lasota E, Zelga P, Woźniacka A. An Analysis of *IL-10*, *IL-17A*, *IL-17RA*, *IL-23A* and *IL-23R* expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis. *J Clin Med*. 2021 Dec 13;10(24):5834.
3. Kutwin M, Woźniacka A. Interleukin 20 and 8 – less widely known cytokines in psoriasis. *Adv Dermatol Allergol* 2022 – in press.

IF 7,922, MNiSW 280

Lek. Magdalena Kutwin jest absolwentką Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2020 roku otrzymała tytuł specjalisty dermatologii i wenerologii. Od 2016 roku pracuje na stanowisku asystenta w Klinice Dermatologii i Wenerologii w Łodzi prowadząc zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Lekarskiego dla grup polsko- i anglojęzycznych.



Osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) art. 187 tejże ustawy i stanowi cykl trzech prac, jednej poglądowej i dwóch oryginalnych, powiązanych tematycznie - „*Analiza markerów molekularnych w korelacji z przebiegiem klinicznym u chorych na łuszczycę*”. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Podany cykl publikacji do recenzji ma wysoki IF 7,922, MNiSW 280

Badania nad zapaleniem ogólnoustrojowym w łuszczycy wykorzystują różne markery obecne surowicy chorych i nadal wyniki nie są jednoznaczne. Wiarygodny wskaźnik, który odzwierciedla remisję aktywności choroby, jest niezbędny do ustalenia standaryzowanych strategii terapeutycznych. Do chwili obecnej zaproponowano kilka kandydatów na biomarkery, aby odzwierciedlić trwałą poprawę łuszczycy podczas leczenia. Istnieje potrzeba zidentyfikowania biomarkerów od aktywności choroby, które można łatwo i wielokrotnie oznaczać w codziennej praktyce klinicznej. Pozwoli to w przyszłości na ocenę skuteczności stosowanych terapii i może zapobiec tendencji do rozwoju chorób współtowarzyszących łuszczycy.

Konieczne są dalsze badania podstawowe i kliniczne w celu ustalenia optymalnej strategii terapeutycznej w leczeniu łuszczycy. Dlatego podjęcie tego tematu przez Doktorantkę uważam za bardzo ważne i potrzebne, a wnioski z jej prac dają nowe wskazówki dla klinicystów.

Celem głównym było poznanie molekularnych podstaw i mechanizmów procesu chorobowego oraz wzajemnych interakcji pomiędzy białkami indukującymi reakcję zapalną. Doktorantka zrealizowała je za pomocą oceny poziomu ekspresji wybranych genów uczestniczących w odpowiedzi komórkowej w przebiegu zapalenia łuszczycowego dla IL-8, IL-10, IL-12B, IL-17A, IL-17RA, IL-20, IL-22, IL-23A, IL-23R oraz IFN- γ w tkance oraz surowicy krwi. Dodatkowo Doktorantka przeprowadziła analizę korelacji poziomu ekspresji wybranych genów z obrazem klinicznym choroby.

Pierwsza praca z cyklu (*Kutwin M, et al. Analysis of molecular markers as IL-12, IL-22 and IFN- γ in correlation with a clinical course in patients with psoriasis.*) jest pracą oryginalną, analizującą ekspresję genów dla IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A i IL-23R u pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U badanych pobierano skórę i



krw do izolacji RNA. RNA poddano następnie reakcji odwrotnej transkrypcji. Względny poziom ekspresji genów oceniano za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym dla genów poszczególnych cytokin. Dodatkowo Doktorantka przeprowadziła analizę korelacji poziomu ekspresji wybranych genów z klinicznym przebiegiem choroby, ocenianego za pomocą PASI, BSA oraz DLQI. Analiza statystyczna potwierdziła istotny wzrost wartości RQ dla ekspresji genów dla IL-12B, IL-22 i IFN- γ cytokin w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również dodatnią korelację między BSA a PASI i RQ dla genu IL-12B.

Druga praca z cyklu (*Kutwin M, et al. An Analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R expression and their correlation with clinical course in patients with psoriasis.*) to również praca oryginalna, której celem była ocena, czy ekspresja wybranych genów jest skorelowana z klinicznym przebiegiem łuszczycy, ocenianym za pomocą skal PASI, BSA i DLQI. Do izolacji RNA pobrano biopsje skóry i krew od 60 pacjentów z łuszczycą i 24 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Zostały one poddane RT-PCR dla genów IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A i IL-23R. Wyniki przedstawiono jako wartość RQ. Poziomy ekspresji IL-17A i IL-23R były wyższe w skórze łuszczycowej w porównaniu do kontroli, podczas gdy ekspresja IL-10 była niższa. Stwierdzono również dodatnią korelację między RQ dla IL-23A a wskaźnikiem PASI. Skóra łuszczycowa charakteryzuje się podwyższoną ekspresją IL-17A i IL-23R oraz obniżoną ekspresją IL-10. Doktorantka wykazała, że wybrane cytokiny mogą być jednym z czynników zaangażowanych w patogenezę i patomechanizm łuszczycy, ale należy przeprowadzić więcej badań, zanim będziemy mogli wyjaśnić dokładną przyczynę braku równowagi w poziomach ekspresji cytokin.

W trzeciej pracy (*Kutwin M, et al. Interleukin 20 and 8 – less widely known cytokines in psoriasis.*) Doktorantka przeprowadziła systematyczny przegląd publikacji oceniających poziom ekspresji genów dla IL-20 i IL-8 oraz kodowanych przez nie cytokin w aspekcie ich roli w zapaleniu łuszczycowym oraz potencjalnych możliwości terapeutycznych. Analiza piśmiennictwa doprowadziła do wniosków, że powyższe cytokiny i ich receptory odgrywają bezpośrednią rolę w etiopatogenezie łuszczycy. Mimo, że nie stanowią one głównego elementu



KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

inicjującego zapalenie, to biorą one udział w podtrzymywaniu stanu zapalnego i formowaniu wykwitów łuszczycowych, mogąc stanowić cel terapeutyczny.

Istotnym atutem cyklu przedstawionego mi do recenzji pracy jest wysoki IF prac, wydrukowanych w cenionych pismach zagranicznych. Doktorantka dobrze porusza się w skomplikowanym zagadnieniu jakim jest zapalenie łuszczycowe i potrafi wyciągać odpowiednie wnioski. Docenienie ich przez recenzentów tychże czasopism uważam za bardzo istotne w ocenie tego cyklu i nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag. Wyniki prac mogą być wykorzystane do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych.

Podsumowując, przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Wybranie ciekawego i nowatorskiego tematu, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Magdalena Kutwin jest osobą umiejącą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. O wartości prac naukowych świadczą publikacje w renomowanych czasopismach medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) art. 187 tejże ustawy.

W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Kutwin do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką punktację IF, aktualny i praktyczny klinicznie temat, wnioskuję o wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
prof. UWM