



Oddział Kliniczny
Dermatologii

41-800, Zabrze,
ul. M. C. Skłodowskiej 10
sekretariat.dermatologia@klinika-
zabrze.med.pl

Kierownik Oddziału
Klinicznego Dermatologii:
Dr hab. n. med. Maciej Pastuszczak

tel.: (+48 32) 2713165
fax: (+48 32) 2713165

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)2713165
tel.: (+48 32)3732323

fax: (+48 32) 2713165
dermalerg@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Joanny Krzysiek pt.

„Czynniki wpływające na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry – analiza polimorfizmu genowego dla IL-17”

z Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor: Prof. dr hab. med. Joanna Narbutt

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu 3 artykułów (2 prace oryginalne i 1 praca pogładowa) o łącznym współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 3,328. We wszystkich artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem. Do rozprawy dołączono także oświadczenia współautorów, w których wyrażają oni zgodę na włączenie publikacji do cyklu artykułów naukowych stanowiących rozprawę doktorską lek. Joanny Krzysiek.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest często występującą w populacji ogólnej dermatozą zapalną. Choroba ta stanowi duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej oraz pociąga za sobą liczne konsekwencje społeczne. Uporczywie swędzące zmiany skórne w przebiegu atopowego zapalenia skóry to jeden z najczęstszych powodów wizyt w gabinetach zarówno dermatologicznych jak poradniach lekarzy rodzinnych i pediatrów. Ponadto pacjenci z AZS charakteryzują się m.in. wysoką absencją chorobową w pracy i znacznym deficytem kontaktów społecznych.

AZS jest chorobą o złożonej patogenezie i nieznannej etiologii. Udział w powstawaniu schorzenia i jego okresowych zaostrzeniach mają m.in. czynniki genetyczne, środowiskowe, mikrobiologiczne i osobnicze. Mechanizm schorzenia to skomplikowana interakcja zjawisk immunologicznych z występującym na skórze mikrobiomem. Łódzka Klinika Dermatologii kierowana przez Panią Prof. dr hab. med. Joannę Narbutt jest wiodącym ośrodkiem naukowym i klinicznym w dziedzinie atopowego zapalenia skóry. Zespół kierowany przez Panią Profesor już od wielu lat podejmuje tematykę badawczą, której celem jest jeszcze lepsze poznanie patomechanizmu AZS. Każde tego

typu działania są niezwykle cenne. Przybliżają bowiem współczesną medycynę do opracowania przyczynowych metod leczniczych atopowego zapalenia skóry. Tym samym niniejsza rozprawa doktorska jest kontynuacją badań i obserwacji nad AZS prowadzonych w kierowanym przez Profesor Narbutt ośrodku.

Walorem przedstawionego mi do recenzji cyklu publikacji jest podjęcie badań nad populacją pediatryczną. Szacuje się, że atopowe zapalenie skóry jest schorzeniem, które może dotyczyć nawet 20% dzieci. Istotne, że choroba rozpoczyna się właśnie w dzieciństwie. Wówczas dochodzi do pierwszych zmian w funkcjonowaniu układu immunologicznego, które utralają się i podlegają pewnej modyfikacji z czasem trwania schorzenia. Poznanie wczesnych patomechanizmów immunologicznych wydaje się być szczególnie istotne, bo ich przyszła modulacja na tym etapie może przynieść trwałe korzyści.

Pierwsza publikacja cyklu nosi tytuł: „The role of heterodimer IL-17A/F in atopic dermatitis”. Cele tej pracy oryginalnej zostały sformułowane przejrzysto, a materiał i metodyka dobrana prawidłowo. Doktorantka dokonała analizy dwóch polimorfizmów genów dla IL-17 oraz dokonała pomiaru stężenia IL-17A/F, IL-17A, IL-17F, IL-13 i IL-4 w surowicy krwi dzieci z AZS i dzieci bez schorzeń atopowych. Nie stwierdzono, aby któryś z alleli analizowanych polimorfizmów występował częściej w populacji chorych na AZS. Co interesujące także nie ujawniono zależności między stężeniami IL-17, a układem allelicznym badanych polimorfizmów. Z bardzo istotnych wyników uzyskanych w niniejszej pracy warto zwrócić uwagę na wykazanie wyższych stężeń IL-13 w surowicy krwi chorujących dłużej na atopowe zapalenie skóry. Pacjenci z krótkim wywiadem AZS charakteryzowali się z kolei wyższymi stężeniami surowiczymi heterodimeru IL-17A/F. We wnioskach Doktorantka słusznie podnosi, że IL-13 może być interesującym celem terapeutycznym w AZS co się w zasadzie już dzieje, gdyż dostępne są na rynku leki o zadowalającej skuteczności skierowane przeciwko tej cytokinie. Ponadto Doktorantka poddaje szerokiej dyskusji wykrycie wyższych stężeń heterodimeru IL-17A/F w początkowym AZS. Wyniki te, mające potwierdzenie w literaturze przedmiotu sugerują, że właśnie szczególnie w populacji pediatrycznej w początkowych stadiach AZS znaczenie może mieć przewaga odpowiedzi typu Th17 nad odpowiedzią typu Th2. Te obserwacje także powodują, że IL-17 wydaje się być interesującym celem terapeutycznym w AZS, szczególnie takim o krótkim czasie trwania i szczególnie u dzieci. Sugeruje to konieczność indywidualizacji leczenia w zależności od dominującego mechanizmu immunologicznego.

Z pracy wysuwa się jeszcze jeden, w mojej ocenie, istotny wniosek. Doktorantka wykazała bowiem w surowicy krwi wyższe stężenia heterodimeru IL-17A/F w grupie pacjentów z AZS w porównaniu do grupy kontrolnej. Równocześnie nie odnotowano różnic w stężeniach homodimerów IL-17A i IL-17F. Tym samym wydaje się, że udział homodimerów może być ważniejszy na poziomie tkankowym, a heterodimer może być wykorzystywany jako marker surowiczy zarówno ciężkości, jak i czasu trwania AZS.

Z obowiązku recenzenta, pragnę zwrócić uwagę na nieliczne błędy, które pojawiły się w opisie w języku polskim tejże publikacji. Wydaje mi się, że bardziej precyzyjnym określeniem niż „długość AZS” byłoby np. „czas trwania AZS”. Ponadto we wnioskach napisano, że „poziom limfocytów IL-17A/F we krwi był istotnie wyższy u pacjentów z AZS”. W pracy jednak nie analizowano liczności limfocytów, a jedynie stężenia surowicze IL-17A/F.

W drugiej przedstawionej pracy oryginalnej pt. „Shift in skin microbiota of children with atopic dermatitis after topical gentian violet” dokonano analizy mikrobiomu skóry u dzieci z AZS i tych bez atopii przed i po zastosowaniu 2% wodnego roztworu fioletu gencjany. Cele pracy, materiał i metodyka została przedstawiona prawidłowo. Doktorantka wykazała w grupie pacjentów z AZS większą licznosc Staphylococcus aureus, ale co bardzo interesujące także większą różnorodność szczepów Staphylococcus spp, których obecność może istotnie wpływać na potencjał chorobotwórczy samego S. aureus. Licznosc kolonii S. aureus jak i innych szczepów gronkowca korelowała z nasileniem zmian skórnych. Zastosowanie fioletu gencjany zaskutkowało spadkiem liczby wszystkich gatunków gronkowców. Co ciekawe, skład mikrobiomu skóry u chorych z AZS poddanych leczeniu fioletem gencjany był porównywalny do składu mikrobiomu skóry osób zdrowych przed zastosowaniem fioletu. Oznacza to, że fiolet gencjany pozwala zredukować nadmierną liczbę bakterii na skórze i nie wpływa istotnie na jej rezydualną florę. Doktorantka poddała także analizie bezpieczeństwa zastosowanej terapii nie stwierdzając działań niepożądanych. W tym miejscu podkreślić jednak należy, że mimo skuteczności fioletu gencjany nie jest on z łatwością akceptowany przez pacjentów, a zwłaszcza ich rodziców w związku z faktem powodowania trudno usuwalnych zabarwień ubrań i bielizny pościelowej.

W pracy pogładowej pt. „Factors affecting the clinical picture of atopic dermatitis” w oparciu o najbardziej aktualne piśmiennictwo Doktorantka przedstawiła stan wiedzy na temat patogenezy atopowego zapalenia skóry uwzględniając czynniki genetyczne i będące ich konsekwencją zaburzenia bariery naskórkowej oraz czynniki środowiskowe. Ponadto szeroko zostało opisane znaczenie układu immunologicznego i mikrobiomu skóry w AZS. Praca ta jest tym samym świetną dyskusją i podsumowaniem wyników opublikowanych w artykułach oryginalnych i doskonale komponuje się jako część dysertacji doktorskiej.

Badanie udziału czynników infekcyjnych w patogenezie atopowego zapalenia skóry jest tematem niezwykle aktualnym. Podjęcie z kolei badań nad znaczeniem w AZS odpowiedzi typu Th17 szczególnie w populacji pediatrycznej jest innowacyjne, gdyż doniesień w tym przedmiocie jest obecnie niewiele. Tym samym potwierdza to, że badacze z łódzkiej kliniki dermatologii śledzą i podążają za światowymi trendami naukowymi. Dużym walorem niniejszej pracy jest przeprowadzenie badań w populacji dziecięcej, co jest niezwykle trudne w aspekcie zarówno technicznym, metodologicznym jak i emocjonalnym.

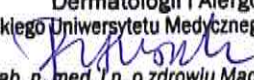
Uzyskane przez Doktorantkę wyniki z jednej strony stanowią istotny

i oryginalny wkład naukowy w badania nad patogenezą atopowego zapalenia skóry, a z drugiej strony są niezwykle ważne dla praktyki klinicznej: (1) sugerują inne niż dotychczas cele terapeutyczne – tj. przede wszystkim leki skierowane przeciwko IL-13 i IL-17, (2) postulują konieczność indywidualnego doboru leku w zależności od dominującego mechanizmu immunologicznego, (3) podnoszą znaczenie zastosowania preparatów miejscowych, które będą przywracać równowagę mikrobiomu skóry, a nie powodować jego eliminację.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Joanny Krzysiek pt. „Czynniki wpływające na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry – analiza polimorfizmu genowego dla IL-17” odpowiada warunkom sformułowanym w art. 187. Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym. Tym samym zwracam się do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o przyjęcie dysertacji oraz dopuszczenie lek. Joanny Krzysiek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze wysoką wartość merytoryczną pracy, istotny wkład naukowy, aspekty praktyczne dysertacji składam wniosek o jej wyróżnienie.

Zabrze, dn. 1 września 2023 r.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Dermatologii
Katedry Chorób Wewnętrznych,
Dermatologii i Alergologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Maciej Pastuszcak