



Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Olsztyn, 5.08.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. Joanny Krzysiek

na podstawie cyklu publikacji pt. „Czynniki wpływające na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry – analiza polimorfizmu genowego dla IL-17”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

1. **Krzysiek J**, Lesiak A, Szybka M, Michalak A, Pastuszek-Lewandoska D, Grzegorzczak J, Ciążyńska M, Narbutt J. The role of heterodimer IL-17-A/F in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Dec;39(6):1093-1100. IF 1,664; Punkty MEiN 70
2. **Krzysiek J**, Żurawska-Olszewska J, Szczerba I, Lesiak A, Pastuszek-Lewandoska D, Grzegorzczak J, Ciążyńska M, Narbutt J. Shift in skin microbiota of children with atopic dermatitis after topical gentian violet application. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023 Apr;40(2):308-314. IF 1,664; Punkty MEiN 70
3. **Krzysiek J**, Lesiak A, Narbutt J. Factors affecting the clinical picture of atopic dermatitis. *Forum Dermatol.* Doi: 10.5603/FD.a2023.0008. Punkty MEiN 40

Sumaryczny IF: 3.328

Sumaryczna Punktacja Ministerialna: 180 punktów





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

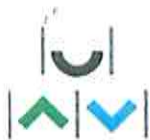
Osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) tejże ustawy i stanowi cykl dwóch prac oryginalnych, oraz jednej pogładowej, powiązanych tematycznie - „Czynniki wpływające na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry – analiza polimorfizmu genowego dla IL-17”. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Podany cykl publikacji do recenzji ma IF 3.328, MNiSW 180.

W ostatnich latach odkryto, że cytokiny produkowane przez Th17, takie jak IL-17 i IL-22, ulegają ekspresji w skórze zmienionej w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS). Zaburzona ekspresja IL-17 może indukować stosunkowo niską ekspresję peptydu przeciwbakteryjnego, co może być przyczyną częstych infekcji bakteryjnych u pacjentów z AZS. Ponadto analiza fenotypowa jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) od pacjentów z AZS wykazała wyraźny wzrost populacji limfocytów T CD4+ IL-17+ w porównaniu z PBMC od zdrowych osób kontrolnych. Najwyższy odsetek komórek wytwarzających IL-17 stwierdzono u pacjentów z ciężką postacią AZS, co sugeruje bezpośrednią korelację między obecnością komórek Th17 a ciężkością choroby. Dlatego wybór tematu dokonany przez Doktorantkę uważam za bardzo trafny, nowatorski i bardzo praktyczny.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi nr RNN/152/16/KE z dnia 10 maja 2016 r.

Doktorantka opracowała materiał swojego osiągnięcia w formie przejrzystej i estetycznej rozprawy, z klasycznym podziałem na rozdziały – wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, omówienie, podsumowanie i wnioski, oświadczenia współautorów, piśmiennictwo, zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych. Niestety czytelnikowi przeszkadza fakt, że strony rozdziałów nie pokrywają się ze spisem treści.





Wstęp zawiera dokładne omówienie epidemiologii, diagnostyki i patogenezы AZS oraz czynników wpływających na przebieg choroby. Rozdział ten zawiera istotną wiedzę świadczącą o merytorycznym przygotowaniu Kandydata i stanowiącą podstawy teoretyczne badań, co zostało przedstawione w rozdziale „Cele”.

Doktorantka wyznaczyła sobie główny cel pracy, którym była analiza czynników wpływających na obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry u dzieci i młodzieży. Natomiast cele szczegółowe koncentrowały się na poniższych zagadnieniach:

1. Określenie związku dwóch polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) genów kodujących IL-17 (rs2275913 IL17A i rs763780 IL17F) z ryzykiem rozwoju ASZ.
2. Analiza różnic stężenia IL17A, IL17F, IL17A/F, IL13 i IL4 we krwi obwodowej pacjentów z AZS oraz grupy kontrolnej.
3. Określenie czynników wpływających na obraz kliniczny AZS z uwzględnieniem mikrobiomu skóry, a także wpływu fiolety gencjany na jego stan.

Pierwsza praca z cyklu (*Krzysiek J, et al. The role of heterodimer IL-17-A/F in atopic dermatitis*) jest pracą oryginalną, której celem była analiza różnic między stężeniami IL-17A/F i IL-17A, IL-17-F, IL-13, IL-4 w surowicy, asocjacją polimorfizmów genów rs2275913 IL-17A i rs763780 IL-17F u dzieci z AD i porównaniu z grupą kontrolną. Doktorantka zbadała 30 dzieci z AZS i 30 zdrowych pacjentów w wieku od 2 do 12 lat. Do analizy ciężkości zmian skórnych u pacjentów z AZS wykorzystano skalę *Eczema Area and Severity Index, Investigator Global Assessment* i *Scoring Atopic Dermatitis Index*. Genotypowanie przeprowadzono metodą PCR i oznaczono stężenia IL-17A/F, IL-17A, IL-17F w surowicy, natomiast stężenia IL-13 i IL-4 oznaczono za pomocą testów immunoenzymatycznych (ELISA). Oceny ciężkości choroby wykazała, że badana populacja AZS miała umiarkowany przebieg choroby. Uzyskane wyniki wskazywały na podwyższone poziomy IL-17A/F i IL-17-13 w osoczu u chorych na AZS przy braku istotności statystycznej IL-17A, IL-17F i IL-4 w porównaniu z grupą kontrolną. Czas trwania AZS był dodatnio skorelowany z poziomem IL-13 i ujemnie z IL-17A/F ($p < 0,05$). Co więcej, nie było istotnej różnicy między grupami chorymi i kontrolnymi pod względem





częstości genotypów i alleli przy polimorfizmach IL-17A rs2275913 i rs763780 IL-17F ($p > 0,05$). Ważny wniosek płynący z pracy wskazuje na podwyższony poziom IL-17A/F u pacjentów z atopią, co jest dodatnio skorelowane z ciężkością choroby i wczesną fazą choroby. Wyniki te podkreślają funkcjonalną rolę tej cytokiny w patogenezie AD u pacjentów pediatrycznych.

Druga praca z cyklu (*Krzysiek J, et al J. Shift in skin microbiota of children with atopic dermatitis after topical gentian violet application*) to również praca oryginalna, której celem była ocena składu mikrobiologicznego skóry zmienionej chorobowo u dzieci z AZS i grupy kontrolnej w wieku 2–12 lat, przed i po 3 dniach stosowania 2% wodnego roztworu GV. Próbkę skóry pobrano od 30 pacjentów z AZS i 30 zdrowych osób z grupy kontrolnej w wieku 2–12 lat. Zabieg wykonano dwukrotnie – przed i po 3 dniach stosowania 2% wodnego roztworu GV. Materiał pobrano ze zmian skórnych w dole łokciowym za pomocą płytek wyciskowych o powierzchni 25 cm², zawierających CHROMagar Staph aureus i CHROMagar Malassezia. Po okresie inkubacji wyhodowane kolonie policzono i zidentyfikowano za pomocą systemu testowego Phoenix BD. Doktorantka wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ogólnej liczby bakterii w obu grupach dzieci po zastosowaniu GV ($p < 0,05$). Znaczący spadek liczebności zaobserwowano u *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. cohnii*) u pacjentów z AZS. Liczba *Staphylococcus spp.* była porównywalna u pacjentów z AZS po leczeniu GV i zdrowych pacjentów przed ekspozycją na GV ($p = 1,000$). Wyniki badań wskazują, że GV nie uszkadza ekosystemu powierzchni skóry i pozwala na redukcję nadmiernej liczby bakterii na zmianach wypryskowych do „bezpiecznego” poziomu, podobnego do tego u zdrowych dzieci. Jest to bardzo ważny wniosek praktyczny dla klinicystów.

W trzeciej pracy (*Krzysiek J, et al. Factors affecting the clinical picture of atopic dermatitis*), Doktorantka postawiła sobie za cel analizę wszystkich czynników wpływających na obraz kliniczny AZS. Przegląd przedstawia w sposób bardzo przystępny mechanizmy leżące u podstaw choroby: czynniki ryzyka genetyczne, środowiskowe, mechanizmy nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, a także zaburzenia rolę bariery skórnej i mikrobiomu skóry. Praca stanowi cenne kompendium współczesnej wiedzy na temat AZS dla lekarzy praktyków.





Docenienie opublikowanych wyników badań przez recenzentów czasopism uważam za bardzo istotne w ocenie tego cyklu i nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag. Wnioski z badań mają wysoki praktyczny aspekt. Dlatego prace opublikowane przez Doktorantkę uznaję za bardzo cenne i mam nadzieję, że zostaną one odpowiednio rozpropagowane w naszym środowisku.

Podsumowując, przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską oceniam bardzo dobrze. Szerokie podejście do tematu badawczego, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Joanna Krzysiek jest osobą umiejącą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Joanny Krzysiek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

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



Dziękuję Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
wpłynęło dnia 11.08.2015
podpis D.K.