

Dąbrówka 14.06.2021

Agnieszka Osmola-Mańkowska

ul. Cisowa 14/1

62-070 Dąbrówka

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Natalii Zdanowskiej pt. *„Ocena wpływu leczenia adalimumabem i metotreksatem na poziom cytokin regulatorowych (IL-10, IL-35, TGF-1B1) oraz markerów ryzyka sercowo-naczyniowego (E-selektyny, VCAM-1, oxLDL, przeciwciał anty oxLDL) u pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”*, wykonanej w Katedrze Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM.

Podstawę formalną do opracowania recenzji stanowi pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne prof. dr hab. n. med. Marcina Mycko z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 01.06.2021 (WL-Dz.6350.10.2021).

Przedstawiona do recenzji Praca Doktorska stanowi spójny tematycznie cykl czterech publikacji pod wspólnym tytułem: *„Ocena wpływu leczenia adalimumabem i metotreksatem na poziom cytokin regulatorowych (IL-10, IL-35, TGF-1B1) oraz markerów ryzyka sercowo-naczyniowego (E-selektyny, VCAM-1, oxLDL, przeciwciał anty oxLDL) u pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”*.

Trzy prace cyklu stanowią prace oryginalne, jedna z prac jest pracą poglądową. Opublikowane zostały w 2020 i 2021r w czasopismach znajdujących się w bazie Journal of Citation Reports (JCR).

Łączna wartość współczynnika IF wynosi 3,988. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich przedstawionych prac a udział w ich powstawaniu określono na 60%. Stanowi to dominujący wkład w realizację badań a także zostało potwierdzone stosownymi oświadczeniami doktorantki i wszystkich współautorów. Rozprawa obejmuje: streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie publikacji składających się na cykl oraz opis problemu badawczego zawartego w publikacjach z podziałem na wstęp, materiał i metody, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję i wnioski. Załączono także zbiorczy spis piśmiennictwa liczący 113 pozycji a także spis rycin i tabel. Dodatkowo zawarto również ankietę pracy naukowej i zawodowej wraz z kopią poświadczenia dorobku naukowego i wykaz wszystkich osiągnięć naukowych Doktorantki. Wszystkie kryteria niezbędne do przedstawienia rozprawy doktorskiej zostały spełnione pod względem formalnym.

Temat pracy doktorskiej można uznać za nowatorski ze względu na nieliczne publikacje w literaturze krajowej i zagranicznej na temat wpływu leczenia metotreksatem i adalimumabem na poziom wybranych cytokin regulatorowych oraz markerów ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów chorujących na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Udział cząsteczek aktywacji śródbłonna, poszczególnych cytokin regulatorowych a także oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości i przeciwciał przeciw oxLDL w patogenezie łuszczycy i miażdżycy potwierdza wspólne podłoże patogenetyczne obu jednostek.

Doktorantka przedstawia w cyklu wyniki badań własnych przeprowadzonych w populacji 34 chorych na łuszczycę, leczonych przez 12 tygodni adalimumabem i metotreksatem. Grupę kontrolną stanowiło 8 zdrowych ochotników. Badania uzyskały zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej a każdy objęty badaniem pacjent podpisał świadoma zgodę. Nasilenie zmian skórnych określono za pomocą skal PASI i BSA. Oceniono 75% i 90% redukcję zmian skórnych po 12 tygodniach leczenia stosując wskaźniki PASI-75 i PASI-90. Nasilenie miażdżycy oszacowano przy użyciu karty ryzyka SCORE. Poziomy wybranych cząsteczek: VCAM-1, E-selektyny, oxLDL, przeciwciał

oxLDL oraz cytokin regulatorowych IL-10, TGF-beta i IL-35 w surowicy przed i po leczeniu oznaczono za pomocą testu ELISA. Metodyka która została zastosowana nie budzi żadnych zastrzeżeń. Uzyskane wyniki odpowiadają postawionym celom badawczym pracy. Dyskusja dowodzi gruntownej wiedzy dotyczącej omawianego zagadnienia, znajomości aktualnego piśmiennictwa oraz umiejętności interpretacji wyników własnych w odniesieniu do danych z literatury. Wnioski przedstawiono w sposób logiczny i konsekwentny. Cytowana literatura jest obszerna i starannie wyselekcjonowana.

Prace stanowiące rozprawę są tematycznie spójne i bardzo szczegółowo opracowane. Zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Pierwsza publikacja Zdanowska i wsp. Pol Ann Med 2020 to praca poglądowa, w której Doktorantka dokonuje przeglądu dostępnej literatury na temat roli IL-35 w patogenezie różnych jednostek chorobowych, w tym łuszczycy oraz chorobach sercowo-naczyniowych i miażdżycy, postulując we wnioskach potencjał IL-35 jako biomarkera w w/w schorzeniach. Druga publikacja Zdanowska i wsp. Pharmacology 2021 jest pracą oryginalną, opisującą wyniki badań wstępnych, dotyczących wpływu leczenia metotreksatem na spadek poziomu oxLDL w surowicy chorych na łuszczycę. Wyniki potwierdzają właściwości przeciwzapalne metotreksatu. Jest to istotny wniosek w przypadku wyboru właściwej formy terapii ogólnej u pacjentów chorujących na łuszczycę oraz schorzenia towarzyszące. Kolejna, trzecia publikacja Zdanowska i wsp. Medicina 2020 to ponownie praca oryginalna, oceniająca poziom cząsteczek VCAM-1 i E-selektyny oraz nasilenie zmian miażdżycowych u pacjentów chorujących na łuszczycę, poddawanych leczeniu metotretatem i adalimumabem. Łuszczycę a szczególnie jej postać umiarkowana do ciężkiej jest uznana jako ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Poziomy surowicze VCAM-1 i E-selektyny korelują z ciężkością kliniczną choroby wyrażonej w PASI i BSA a także ulegają redukcji pod wpływem leczenia przeciwzapalnego, szczególnie metotretatem. Ostatnia praca z cyklu Zdanowska i wsp. Dermatologic Therapy 2020 dotyczy badań poziomu cytokin regulatorowych oraz nasilenia zmian miażdżycowych u pacjentów chorych na łuszczycę,

leczonych metoterksatem i adalimumabem. Poziom cytokin w surowicy korelował z nasileniem choroby łuszczycowej i ulegał obniżeniu pod wpływem wymienionych terapii systemowych. Uzyskane wyniki wskazują na wpływ leczenia ogólnego łuszczycy na poziom biorących udział w rozwoju miażdżycy cytokin regulatorowych, czynników aktywacji śródbłónka oraz oxLDL. Wskazuje to konieczność podejścia holistycznego i leczenia zarówno zmian łuszczycowych jak i wpływie na spowolnienie procesu miażdżycowego w tej grupie pacjentów.

Rozprawa doktorska jest wyczerpującym opracowaniem ważnego zagadnienia, ale stanowi jednocześnie podstawę do kontynuowania badań naukowych w tej dziedzinie. Ponadto Doktorantka wykazała się dbałością o estetykę i poprawność językową w przygotowaniu manuskryptu. Z racji roli recenzenta chciałabym zadać Doktorantce pytanie jakie mogłyby być dalsze badania związane z tą tematyką.

Przedłożona do recenzji rozprawa lek. Natalii Zdanowskiej spełnia wymogi znowelizowanej Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, co upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze nowatorski charakter przeprowadzonych badań i wysoką wartość sumaryczną IF cyklu publikacji zwracam się z uprzejmą prośbą do Wysokiej Rady Naukowej o wyróżnienie przedstawionej mi rozprawy doktorskiej.

Agnieszka Osmola-Mańkowska

dr hab. n. med.
Agnieszka Osmola-Mańkowska
specjalista dermatolog i wenerolog
7568031