

Prof. nadzw. dr hab.n.med Irena Walecka-Herniczek, MBA

Warszawa, 05.07.2021

Klinika Dermatologii CMKP/CSK MSWiA

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

tel. 477221813

mail: irena.walecka@cskmswia.pl

Ocena

Pracy doktorskiej lekarz Natalii Zdanowskiej pt. "Ocena wpływu leczenia adalimumabem i metotreksatem na poziom cytokin regulatorowych (IL-10, IL-35, TGF β 1) oraz markerów ryzyka sercowo-naczyniowego (E-selektyny, VCAM-1, oxLDL, przeciwciał anty oxLDL) u pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego"

Łuszczyca jest przewlekłą, mediowaną przez układ immunologiczny zapalną chorobą o podłożu genetycznym, w której poza zajęciem skóry dochodzi do zmian ogólnoustrojowych. Liczne badania epidemiologiczne przeprowadzone na przełomie kilkudziesięciu lat jednoznacznie wskazują na zwiększone ryzyko występowania w przebiegu łuszczycy zaburzeń ogólnoustrojowych. Choroby towarzyszące łuszczycy pojawiają się zwykle od kilku do kilkunastu lat od początku zachorowania na łuszczycę i są obserwowane głównie w umiarkowanych i ciężkich postaciach łuszczycy. Dane epidemiologiczne dostarczają dowodów na istnienie ścisłego związku między łuszczycą, a chorobami sercowo-naczyniowymi. Zarówno łuszczyca jak i miażdżycy są przewlekłymi chorobami zapalnymi i mają wspólne cechy immunologiczne, m.in. dysfunkcję limfocytów regulatorowych T (Treg), które wpływają na inne komórki układu odpornościowego poprzez bezpośrednie działanie cytotoksyczne lub wydzielanie cytokin (tj. IL-10, IL-35 oraz transformującego czynnika wzrostu TGF- β 1), które następnie kierują sygnał do komórek poprzez receptory błonowe. Obniżone stężenia Treg przyczyniają się do aktywacji komórek Th1 i Th17, prowadząc do angiogenezy, aktywacji keratynocytów, proliferacji i wzrostu (Th1) w łuszczycy, jak również destabilizacji i pęknięcia blaszki miażdżycowej (Th17).

Udział cząsteczek aktywacji śródbłonna, cytokin regulatorowych, a także oksydowanych lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL) i przeciwciał przeciw oxLDL (anty oxLDL) w patogenezie łuszczycy i miażdżycy dowodzi wspólnego mechanizmu patogenetycznego tych chorób. Zarówno łuszczycyca, jak i choroby z nią współwystępujące są ściśle związane z paleniem papierosów, które także może prowadzić do osłabienia odpowiedzi na leczenie łuszczycy.

Prowadzone w ostatnich latach na szeroką skalę badania podkreślają ogromną rolę prawidłowo dobranego leczenia ogólnego pacjentom z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej w zakresie protekcji przed rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na ogromną wagę i znaczenie problemu, podjęcie przez Doktorantkę tematu wydaje się ze wszzech miar słuszne. Opublikowane dotychczas prace, dotyczące wpływu leczenia ogólnego na stężenie określonych białek w surowicy pacjentów z łuszczycą i miażdżycą są wielokierunkowe, aczkolwiek nadal nie dają odpowiedzi na wiele pytań.

Doktorantka jako cel badania postawiła sobie ocenę stężenia w surowicy cząsteczki adhezyjnej komórek naczyniowych (ang. *Vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), E-selektyny, interleukiny 10 (IL-10) i 35 (IL-35), transformującego czynnika wzrostu beta 1 (ang. *Transforming growth factor beta 1*, TGFβ1), oksydowanych lipoprotein o małej gęstości (ang. *Oxidized low-density lipoproteins*, oxLDL) i przeciwciał przeciw oksydowanym lipoproteinom o małej gęstości (ang. *Antibodies anti oxidized low-density lipoproteins*, anti oxLDL) oraz ocenę nasilenia miażdżycy i ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez określenie dziesięcioletniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przy użyciu kwestionariusza SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation charts*) u chorych na łuszczycę plackowatą oraz wpływu 12-tygodniowego leczenia metotreksatem /adalimumabem oraz palenia papierosów na stężenie badanych białek.

Badaniem zostało objętych 34 chorych na łuszczycę (po 17 osób, którym przez 12 tygodni podawano metotreksat lub adalimumab) oraz 8 zdrowych ochotników. Dokonano oceny wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI), nasilenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy przy użyciu skali Psoriasis Area and Severity Index (PASI) i Body Surface Area (BSA). Oceniono także 75-procentową oraz 90-procentową redukcję zmian skórnych (PASI-75 i PASI-90) po 12 tygodniach leczenia oraz nasilenie miażdżycy poprzez oszacowanie 10-letniego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem w zależności od płci, wieku, ciśnienia tętniczego skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego i palenia papierosów przy użyciu karty ryzyka SCORE. Poziomy IL-10, IL-35,

TGFβ1, VCAM-1, E-selektyny, oxLDL i anty oxLDL w surowicy oznaczono za pomocą testu ELISA przed i po 12-tygodniowym okresie leczenia adalimumabem i metotreksatem.

W momencie rozpoczęcia leczenia poziom E-selektyny, VCAM-1 i oxLDL był wyższy w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem niż w grupie leczonej metotreksatem. Poziom IL-10 był najwyższy w grupie rozpoczynającej leczenie metotreksatem w porównaniu z grupą kontrolną, TGFβ1 w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie adalimumabem, natomiast stężenia IL-35 były najwyższe u zdrowych ochotników w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie metotreksatem.

Poziom VCAM-1 i IL-10 obniżył się w trakcie leczenia adalimumabem i metotreksatem, natomiast E-selektyny i oxLDL zmniejszyły się w grupie metotreksatu. IL-35 obniżyła się w grupie adalimumabu wraz z ustępowaniem zmian skórnych. PASI i BSA były dodatnio skorelowane z poziomem BMI, IL-35 i IL-10.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki dowodzą istotnego wpływu leczenia ogólnego Metotrexatem/Adalimumabem łuszczycy na poziom biorących udział w rozwoju miażdżycy cytokin regulatorowych, czynników aktywacji śródbłonna oraz oxLDL. Ponadto wskazują na potrzebę wielokierunkowego podejścia do leczenia łuszczycy, które powinno obejmować modyfikację stylu życia poprzez zaprzestanie palenia tytoniu oraz leczenie nakierowane na zmniejszanie ciężkości zmian skórnych wraz ze spowolnieniem rozwoju miażdżycy u tych pacjentów.

Ponieważ łuszczyca jest przewlekłą chorobą, o dotychczas nieznaną etiologią, której częstość występowania wynosi średnio około 1-3% populacji i dotyczy głównie osób w wieku 41–60 lat, a z roku na rok obserwuje się wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych z powodu powikłań sercowo-naczyniowych wydaje się słuszne skupienie uwagi na ocenie wpływu leczenia wybranymi lekami na poziomy białek odpowiedzialnych m.in. za te powikłania.

Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne poszerzenie wiedzy i podjęcie tej tematyki przez Doktorantkę. Przeprowadzone badania stały się podstawą recenzowanej pracy doktorskiej, którą stanowi cykl publikacji powiązanych tematycznie składający się z 3 prac oryginalnych i 1 przeglądowej o łącznej punktacji **IF=3,988 i MNiSW/KBN =220 pkt.**, w których doktorantka jest pierwszym autorem. Wszystkie artykuły w cyklu publikacji napisane są w języku angielskim i opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Na osiągnięcie naukowe pod tytułem "Ocena wpływu leczenia adalimumabem i metotreksatem na poziom cytokin regulatorowych (IL-10, IL-35, TGF β1) oraz markerów

ryzyka sercowo-naczyniowego (E-selektyny, VCAM-1, oxLDL, przeciwciał anty oxLDL) u pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego“ składają się następujące prace:

PI Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, et al. Adalimumab and methotrexate affect the concentrations of regulatory cytokines (interleukin-10, transforming growth factor- β 1, and interleukin-35) in patients with plaque psoriasis [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. *Dermatol Ther.* 2020; e14153. doi:10.1111/dth.14153.

IF: 2.327; punktacja MNiSW:70 pkt;

PII Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, et al. Methotrexate and Adalimumab Decrease the Serum Levels of Cardiovascular Disease Biomarkers (VCAM-1 and E-Selectin) in Plaque Psoriasis. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9): E473. Published 2020 Sep 15. doi:10.3390/medicina56090473

IF: 1.205; punktacja MNiSW: 40 pkt;

PIII Methotrexate decreases oxidized low-density lipoprotein serum levels in patients with plaque psoriasis- results of a preliminary study. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, Vol. 78 No. 1 pp. 121-127, 2021, DOI: 10.32383/appdr/133654

IF:0.456; punktacja MNiSW:70 pkt;

PIV Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek AB, Zdanowski W, Placek WJ. Interleukin 35: An overview. *Polish Annals of Medicine*. 2020;27(2):225-229.

doi:10.29089/2020.20.00130.

Punktacja MNiSW: 40 pkt;

Na całkowity dorobek naukowy Doktorantki, składają się 23 prace, w tym 8 artykułów w czasopismach polskich, 4 w czasopismach zagranicznych, 3 abstrakty, 1 sprawozdanie, 3 rozdziały w książce i 1 rozdział w monografii naukowej. Łączny impact factor wszystkich opublikowanych prac wynosi 6,315, a łączna punktacja MNiSW/KBN 382. Zainteresowania naukowe lek. Natalii Zdanowskiej są szerokie i w części zbieżne z zagadnieniami omawianymi w ramach recenzowanego przewodu doktorskiego.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składająca się z cyklu 4 publikacji oraz przedłożone prace z poza cyklu, świadczą o dużej wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ nadal poszukuje się przyczyn i związku pomiędzy łuszczycą, a chorobami towarzyszącymi, recenzowana rozprawa doktorska doskonale wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ze wszelkich miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny.

Wyniki przeprowadzonych badań stanowią doskonale uzupełnienie wiedzy dotyczącej ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju miażdżycy u chorych na łuszczycę plackowatą, a także wpływu MTX i ADA na poziom cytokin regulatorowych, markerów aktywacji śródbłonna, oxLDL i anty oxLDL u chorych na łuszczycę, co z pewnością ułatwi dobór odpowiedniej terapii w przypadku współwystępowania chorób układu krążenia w przebiegu łuszczycy.

Prace napisane są poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie. Spis piśmiennictwa w cyklu publikacji obejmuje ponad 130 pozycji, znalazły się w nim prace zarówno badaczy polskich, jak i zagranicznych. Większość cytowanych pozycji to prace publikowane po 2014 roku. Dobór piśmiennictwa jest prawidłowy, nie budzi zastrzeżeń, a sposób cytowania nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Natalii Zdanowskiej oceniam bardzo wysoko. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595) jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lek. Natalii Zdanowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na względzie nowatorski charakter prac, wagę uzyskanych

wyników oraz staranność, z jaką została przygotowana rozprawa przez Doktorantkę,
wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Natalii Zdanowskiej.


Prof. nadzw. dr. hab. n. med.
Irena Walczak-Hemiczek
Specjalista Dermatolog wenerolog
Specjalista Państwowego i medycyny fizykalnej
ZUS 3891974