

**KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, WENEROLOGII
I DERMATOLOGII DZIECIĘCEJ
UNIWEERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1
W LUBLINIE**

ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, tel/fax : +48 81 532-36-47
klinika.dermatologii@umlub.pl

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii,

Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 14.12. 2023

Recenzja pracy doktorskiej lek. Marta Kasproicz-Furmańczyk

**na podstawie cyklu publikacji pt. „Znaczenie rezydujących w tkankach komórek T
pamięci w łuszczycy plackowatej”**

Przedstawiona do recenzji dysertacja stanowi zbiór spójnych tematycznie czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, wśród których jeden jest przeglądowy i trzy oryginalne, o łącznej punktacji **IF 7,414 i punkty MEN 420**. W trzech pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Do zbioru publikacji zostały dołączone oświadczenia wszystkich współautorów, którzy poświadczili, iż w każdej z nich możliwy jest do wyodrębnienia indywidualny wkład lek. Marty Kasproicz-Furmańczyk przy opracowaniu koncepcji, wykonaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Osiągnięcie naukowe przedstawione do recenzji 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. Została przygotowana i napisana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek i obejmuje następujące publikacje:

1. Kasprowicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Placek, W., & Owczarczyk-Saczonek, A. (2021). Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11251. **IF = 4,614 ; punkty MEN =140**
2. Owczarczyk-Saczonek, A., Kasprowicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Krajewska-Włodarczyk, M., Placek, W. (2022). The effect of therapy on TRM in psoriatic lesions. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 38(1). **IF= 1,4; punkty MEN =70 IF;**
3. Kasprowicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Placek, W., Owczarczyk-Saczonek, A. (2022). The Effect of the Long-Term Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Local Therapy on Tissue Resident Memory Cells Markers in Psoriatic Eruptions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8345. **IF = 0; punkty MEN = 140**
4. Kasprowicz-Furmańczyk, M., Narbutt, J., Borzęcki, A., & Owczarczyk-Saczonek, A. (2023). Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 40(1). **IF= 1,4; punkty MEN =70**

Lek. **Marta Kasprowicz-Furmańczyk** ukończyła studia na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologicznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2016 r. Szkolenie specjalizacyjne dermatologii i wenerologii rozpoczęła w kwietniu 2018 r. w Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie. Od 2020 roku jest zatrudniona na stanowisku asystenta w grupie badawczo-dydaktycznej Kliniki Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Olsztynie. Warto zauważyć, że Kandydatka jest stypendystką Warmińsko-Mazurskiej Izby Lekarskiej w Olsztynie w związku z uzyskaniem najwyższego wyniku w Lekarskim Egzaminie Końcowym wśród lekarzy stażystów Warmińsko-Mazurskiej Izby Lekarskiej w roku 2017. Dwukrotnie została uhonorowana Nagrodą Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za wyróżniającą się publikację naukową (2020r. i 2021r.). Jest członkiem PTD a od 2022 r. pełni funkcję Sekretarza Oddziału Warmińsko-Mazurskiego PTD. Należy także do EADV.

Łuszczyca jest wieloczynnikową chorobą o podłożu autoimmunologicznym, ma przewlekły i nawracający charakter. Obecność zmian na skórze oraz w miejscach szczególnych: głowa owłosiona, narządy płciowe, dłonie, stopy, płytki paznokciowe jest wysoce stygmatyzująca dla chorego i w znaczący sposób obniża jego jakość życia. Często także

przyczynia się do rozwoju uzależnień, depresji i wyobcowania z życia zawodowego, społecznego i osobistego. Dodatkowo u wielu chorych obecność przewlekłego stanu zapalnego stymuluje rozwój współchorobowości, które w znaczący sposób obciążają system opieki zdrowotnej. Do chwili obecnej nie ma skutecznej metody wyleczenia choroby. Stosowane terapie systemowe a przede wszystkim biologiczne przynoszą dla pacjentów nie tylko remisję choroby ale także inny wymiar funkcjonowania w każdym obszarze życia. Niemniej jednak przerwanie takiej terapii wiąże się z nawrotem zmian skórnych w wielu przypadkach nawrót dotyczy miejsc wcześniej wykazujących objawy choroby. Uważa się, że za nawroty zmian odpowiedzialne są komórki pamięci T rezydujące w tkankach (*tissue-resident memory cells-TRM*), które odpowiadają za zjawisko „pamięci immunologicznej”. Po zadziałaniu czynnika zewnętrznego np. uraz, infekcja i/lub utrata tolerancji immunologicznej, dochodzi do aktywacji TRM rezydujących w naskórku CD8 i skórze właściwej CD4 przez autoantygeny lub cytokiny. Dlatego koncepcja i przeprowadzone przez Doktorantkę badania doskonale wpisują się w poznawanie mechanizmów działania TRM, które to mogą odpowiadać nie tylko za nawroty choroby ale wydają się być możliwym i potencjalnym celem w terapii i zapobieganiu nawrotom choroby.

Celem pracy Doktorantki było:

1. Określenie lokalizacji i ilości markerów TRM w zmianach łuszcycowych u pacjentów z łuszczyką plackowatą oraz analiza związku między ekspresją markerów TRM a czasem trwania i nasileniem choroby.
2. Ocena ilości markerów TRM w zmianach łuszcycowych przed terapią, w trakcie i po 12 tygodniach terapii ogólnej metotreksatem lub sekukinumabem lub iksekizumabem lub adalimumabem.
3. Ocena ilości markerów TRM w zmianach łuszcycowych przed terapią, w trakcie i po 12 tygodniach terapii u pacjentów leczonych miejscowo preparatem zawierającym kalcypotriol i dipropionian betametazonu.

W pierwszej publikacji: *Kasprowicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Placek, W., & Owczarczyk-Saczonek, A. (2021). Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(21), 11251, IF = 4,614 ; punkty MEN =140*
Doktorantka metodą immunofluorescencji dokonała oceny odsetka obszaru

immunoreaktywnego obejmującego markery komórek T pamięci rezydujących w tkankach TRM (CD8, CD4, CD103, CD69, CD49, CXCR6, IL-17A i IL22) w skórze 32 chorych na łuszczycę w porównaniu do 10 osób zdrowych. Kandydatka w naskórku chorych obserwowała istotny wzrost powierzchni immunoreaktywnej CD8, zaś w skórze właściwej CD4 i nieco mniej w naskórku w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe naskórkowe komórki CD8+TRM wykazywały ekspresję antygenów CLA, CCR6, CD103 i IL-23R i wytwarzały po stymulacji *ex vivo* IL-17A co wskazywało na ich patogenność. Interesującym okazała się także korelacja badanych markerów komórek TRM z czasem trwania choroby, im dłużej trwała choroba tym wyższa okazała się ekspresja badanych markerów komórek TRM. Świadczy to o długim przeżyciu i zdolności komórek TRM do kumulowania się w skórze i może mieć ogromne znaczenie w prowokowaniu nawrotu zmian łuszczycowych po zadziałaniu odpowiedniego bodźca, co słusznie zauważa Kandydatka. Wydaje się, że dopiero całkowita supresja komórek TRM może odpowiadać za remisję choroby, zatem w przyszłych badaniach mogły by one stanowić cel terapeutyczny.

W drugiej w ciekawie zaprojektowanej pracy publikacji: *Owczarczyk-Saczonek, A., Kasproicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Krajewska-Włodarczyk, M., & Placek, W. (2022). The effect of therapy on TRM in psoriatic lesions. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 38(1). IF= 1,4; punkty MEN =70* Doktorantka z zastosowaniem metody immunohistochemicznej i immunofluorescencji oceniała ekspresję markerów komórek T pamięci rezydujących w tkankach TRM (CD4, CD8, CD103, CD69, CD49, CXCR6) oraz tkankową ekspresję cytokin IL-17 i IL-22 u chorych na łuszczycę leczonych terapią systemową z zastosowaniem metotreksatu (MTX), sekukinumabu (SEC), iksekizumabu (IXE) i adalimumabu (ADA). Ocena ekspresji markerów komórek TRM i cytokin została przeprowadzona w skórze z tej samej blaszki łuszczycowej u 13 chorych w porównaniu do 10 zdrowych i odbywała się w następującej sekwencji: przed włączeniem leczenia (tydzień 0), oraz w trakcie (tydzień 4 i 12). Zgodnie z danymi przedstawionymi w pracy (Fig. 1.) po leczeniu inhibitorami IL-17 Doktorantka obserwowała istotny spadek obszaru immunoreaktywnego w badaniu immunofluorescencyjnym w 4-tym i 12 tygodniu leczenia w zakresie ekspresji CD8 i CD4 w naskórku i skórze właściwej, zaś CD 69 tylko w naskórku a CXCR6 w skórze właściwej w porównaniu do tygodnia 0. Ekspresja tkankowa cytokin IL-17 i IL-22 pod wpływem leczenia inhibitorami IL-17 uległa istotnemu zmniejszeniu w skórze dopiero w 12 tym tygodniu terapii. Poziomy w naskórku pozostały bez zmian w porównaniu do tygodnia 0. W przypadku leczenia adalimumabem istotne spadki ekspresji CD4, CD69 obserwowano zarówno w naskórku jak i skórze właściwej dopiero w 12 tym tygodniu leczenia.

Spadek immunoreaktywności tkankowej IL-17A i IL-22 obserwowano w tygodniu 12 w skórze właściwej. Ciekawe, że u chorych leczonych MTX istotny spadek obszaru immunoreaktywnego dotyczył komórek CD4 w skórze dopiero w 12 tygodniu leczenia, analogiczne spadki immunoreaktywności w zakresie ekspresji IL-17A i IL-22 dotyczyły skóry i 12 tygodnia leczenia. Doktorantka zauważa, że obserwowany spadek ekspresji markerów komórek TRM i cytokin w skórze właściwej w 12 tygodniu terapii może być wynikiem słabszej penetracji stosowanych leków do naskórka.

W trzeciej publikacji: *Kasprowicz-Furmańczyk, M., Czerwińska, J., Placek, W., & Owczarczyk-Saczonek, A. (2022). The Effect of the Long-Term Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Local Therapy on Tissue Resident Memory Cells Markers in Psoriatic Eruptions. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(14), 8345. IF = 0; punkty MEN = 140* Doktorantka metodą immunohistochemiczną i immunofluorescencyjną oceniała ekspresję markerów komórek T pamięci rezydujących w tkankach TRM i tkankową ekspresję cytokin IL-17A i IL-22 w naskórku i skórze właściwej przed i po leczeniu w 4 i 12 tygodniu z zastosowaniem piany z dipropionianem betametazonu i kalcipotriolem (Cal/BD) u chorych o łagodnym nasileniu łuszczycy w porównaniu do 10 zdrowych ochotników. W 12. tygodniu lek. Marta Kasprowicz-Furmańczyk obserwowała istotny spadek obszaru fluorescencji w naskórku dla markerów: CD8, CD4, CD103, CD69, CXCR6, IL-17A oraz IL-22 zaś w skórze właściwej spadek obszaru fluorescencji dotyczył markerów CD4 i IL-22. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki wskazują, że po 12 tygodniach miejscowego leczenia Cal/DB istotnie obniża się ekspresja markerów TRM głównie w naskórku a nieco mniej w skórze właściwej, co może wynikać ze słabszego przenikania preparatu do skóry właściwej. Obecność ekspresji markerów TRM i cytokin w skórze właściwej po 12 tygodniach terapii a także jej przerwaniu może odpowiadać za szybki nawrót zmian chorobowych i wskazuje na konieczność stosowania terapii proaktywnej.

W czwartej publikacji: *Kasprowicz-Furmańczyk, M., Narbutt, J., Borzęcki, A., Owczarczyk-Saczonek, A. (2023). Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 40(1). IF= 1,4; punkty MEN =70* Doktorantka dokonała przeglądu literatury dotyczącego koncepcji bliznowacenia molekularnego z uwzględnieniem komórek T pamięci rezydujących w tkankach TRM w łuszczycy oraz oceny wpływu stosowanych terapii systemowych i biologicznych na pamięć immunologiczną. Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa Autorka postuluje, że nie tylko komórki T pamięci rezydujące w skórze (TRM), ale także limfocyty regulatorowe (Treg), komórki dendrytyczne (DC) oraz komórki

Langerhansa (LC) wydają się odgrywać ogromną rolę w koncepcji bliznowacenia molekularnego w łuszczycy. W dalszej części pracy przeanalizowała doniesienia literaturowe świadczące o możliwym wpływie fototerapii, leczenia konwencjonalnego MTX, cyklosporyny oraz leczenia biologicznego: anty TNF, anty IL-17, anty IL-23 i anty IL12/23 na ekspresję markerów komórek bliznowacenia molekularnego. W podsumowaniu Doktoranta zauważa, że pomimo stosowania nowoczesnych metod leczenia łuszczycy pozostaje molekularne bliznowacenie w skórze. Obecność komórek TRM wydaje się być odpowiedzialna za nawroty choroby w tych samych anatomicznych lokalizacjach. Interesujące, że w skórze chorych po ustąpieniu blaszek łuszczycowych poziom ekspresji ponad 250 genów nie wraca do poziomu ekspresji w skórze zdrowej. Publikacja ta jest niejako zwieńczeniem i podsumowaniem wykonanych przez Doktorantkę prac oryginalnych i wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym obszarze.

Przedłożona do recenzji praca składająca się z cyklu czterech prac powiązanych tematycznie, opublikowanych w recenzowanych czasopismach z IF i wysoką punktacją MEN doskonale wpisuje się w aktualny nurt badawczy dotyczący łuszczycy plackowatej w aspekcie skuteczności obecnie stosowanych celowanych terapii biologicznych w porównaniu do terapii konwencjonalnych i leczenia miejscowego. Warto podkreślić oryginalny i nowatorski charakter przeprowadzonych badań, z których jednoznacznie wynika, że leczenie łuszczycy powinno być stosowane, o ile nie ma przeciwwskazań, bez zbędnych przerw aby zapewnić choremu właściwy komfort życia i zapobiegać rozwojowi marszu łuszczycowego nieuchronnie prowadzącego do manifestacji innych współchorobowości i związanego z tym znacznego obciążenia systemu opieki zdrowotnej. Warto zauważyć, że całość stanowi ciekawy i aktualny stan wiedzy dotyczący możliwości nawrotu choroby po przerwaniu adekwatnego leczenia i stanowi przesłankę uzasadniającą konieczność kontynuowania terapii. Warto zwrócić uwagę na wspaniałe porozumienie Doktorantki i Promotora prof. dr hab. n. med. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek z pacjentami biorącym udział w badaniu, którym wielokrotnie pobierano biopsje z tej samej okolicy. W przedstawionej do recenzji pracy Doktorantka konsekwentnie zaplanowała i wykonała żmudne procedury z zastosowaniem nowoczesnych technik badawczych a interesujące wyniki przedyskutowała i opublikowała w recenzowanych czasopismach. Spis pozycji piśmiennictwa w cyklu publikacji obejmuje 144 pozycje, głównie anglojęzycznego, znaczna część opublikowana w ostatnich latach nie budzi zastrzeżeń, a sposób cytowania odbywał się na ogólnie przyjętych zasadach.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Marty Kasprowicz-Furmańczyk oceniam bardzo wysoko. Kandydatka udowodniła, że potrafi doskonale zaplanować pracę, sformułować cele badawcze, konsekwentnie wykonać pracę laboratoryjną i obliczenia statystyczne, stosownie formułować wnioski, a także opublikować wyniki badań w recenzowanych czasopismach medycznych. Całość pracy świadczy o dużej dojrzałości naukowej Kandydatki. Na kształtowanie tej postawy niewątpliwie miała Pani Promotor prof. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek będąca niekwestionowanym ekspertem w łuszczycy plackowatej i leczeniu biologicznym. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, habilitacyjnym o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie ds. Stopni i Tytułu Naukowego Dyscypliny Nauki Medyczne Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu wniosek o dopuszczenie lek. Marty Kasprowicz-Furmańczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na oryginalny, nowatorski charakter pracy przekładający się na praktykę kliniczną w aspekcie konieczności ciągłego leczenia chorych na łuszczycę wnoszę Wysokiej Rady ds. Stopni i Tytułu Naukowego Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu o wyróżnienie rozprawy.



Lublin 13 12 2023