

Warszawa 19.10.2021

Dr hab. n. med. Joanna Gołębiewska

Klinika Okulistyki

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

mgr Dominiki Łachety pt.

„Immunologiczne aspekty orbitopatii Graves’a”

zrealizowanej

w Katedrze i Zakładzie Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

pod kierunkiem

Promotora: dr hab. n. med. Mirosława Szczepańskiego

Orbitopatia Graves'a (GO; ang. Graves' orbitopathy) jest jednym z pozataarczycowych objawów choroby Graves'a i Basedowa (GD; ang. Graves' disease), która charakteryzuje się nadczynnością tarczycy indukowaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko TSHR (receptor dla tyreotropiny; ang. thyroid-stimulating hormone receptor). GO objawia się wytrzeszczem, podwójnym widzeniem, zaburzeniem widzenia barw i pogorszeniem ostrości widzenia. Dane literaturowe wskazują, że u podłoża GO leży przewlekły stan zapalny tkanek miękkich oczodołu, a naciek komórek zapalnych, produkcja glikozaminoglikanów oraz różnicowanie fibroblastów oczodołowych w adipocyty i miofibroblasty skutkuje obrzękiem mięśni gałki ocznej, rozplemem tkanki tłuszczowej i włóknieniem tkanek oczodołowych. Ta przebudowa tkanek powoduje wzrost ciśnienia w gałce ocznej i ucisk mięśni gałkoruchowych na nerw wzrokowy.

Praca doktorska mgr Dominiki Łachety poświęcona jest immunologicznym aspektom orbitopatii Graves'a.

Rozprawa jest spójnym zbiorem tematycznym dwóch artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, znajdujących się na liście JRC i wysoko punktowanych w strukturze oceny Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Doktorantka jest pierwszym autorem obu prac:

1. „Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy”, BioMed Research International. 2019;2019:1-12
2. „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy” Mediators of Inflammation.2021;2021:1-7.

Z oświadczeń współautorów dołączonych do dokumentacji wynika, że Jej wkład w powstanie prac stanowił odpowiednio 40% i 45%.

Recenzowana praca zawiera 54 strony maszynopisu, w tym 2 ryciny oraz 31 pozycji piśmiennictwa. Praca zawiera: 1) Stronę tytułową 2) Spis treści 3) Wykaz stosowanych skrótów 4) Wstęp 5) Założenia i cel pracy 6) Kopie opublikowanych prac 7) Podsumowanie i wnioski oraz 8) Literaturę.

Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, załączniki zawierające dokumentację niezbędną do badań z udziałem pacjentów oraz oświadczenie wszystkich współautorów określające indywidualny udział każdego z nich w powstawaniu publikacji.

Streszczenia przedstawione są w sposób zwięzły, ale bardzo komunikatywny i umożliwiają szybkie zapoznanie się z problematyką i wynikami pracy.

Struktura podziału treści pracy, jak również kolejność rozdziałów nie budzą wątpliwości. Tekst jest napisany poprawną polszczyzną i starannie edytowany, co świadczy o dokładności Autorki.

Wstęp zawiera ogólną wiedzę dotyczącą genetyki i przebiegu orbitopatii Graves'a. Na tym tle Doktorantka przedstawia przesłanki do prowadzenia swoich badań. Możemy w nim znaleźć 3 podrozdziały dotyczące 1) Orbitopatii Graves'a 2) Udziału układu immunologicznego w orbitopatii Graves'a 3) Odporności wrodzonej, RAGE i HMGB1 w orbitopatii Graves'a.

Na podstawie danych literaturowych Doktorantka postawiła hipotezę, że oś RAGE/HMGB1 uczestniczy w patogenezie GO, a nasilenie ekspresji tych białek koreluje ze stanem klinicznym pacjentów. Cele pracy są jasno sformułowane i dotyczą:

1. Oceny roli układu immunologicznego w etiologii i patogenezie GO
2. Określenia znaczenia klinicznego ekspresji RAGE i HMGB1 w mikrośrodowisku tkanki tłuszczowej oczodołów w GO.

Cele są dobrze dobrane i zapewniają spójność cyklu prac, będącego podstawą obecnej rozprawy doktorskiej.

W kolejnym rozdziale zamieszczona jest treść 2 publikacji, składających się na rozprawę doktorską.

W publikacji pt. „Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy” opisano jednostkę chorobową jaką jest GO. Zwrócono szczególną uwagę na fibroblasty oczodołowe oraz omówiono udział autoantygenów w patogenezie GO z uwzględnieniem potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu choroby. Wskazano również na zaangażowanie TGF β (transformujący czynnik wzrostu β ; ang. transforming growth factor β), TLR4, HIF-1 α (czynnik indukowany hipoksją 1 α ; ang. hypoxia-inducible factor-1 α), NF- κ B i IL-17, których ekspresję wykazano we wstępnych oznaczeniach immunohistochemicznych wykonanych na tkankach oczodołowych, uzyskanych od pacjentów z GO (dane nieopublikowane). Ekspresja wymienionych białek jest związana z rozwojem stanu zapalnego, hipoksji i procesów włóknienia.

W artykule pt. „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy” zostały opublikowane wyniki oznaczeń immunohistochemicznych oceniających ekspresję RAGE i HMGB1 w tkance tłuszczowej oczodołowej pobranej od pacjentów z GO. W pracy wykazano istotne statystycznie różnice w ekspresji zarówno RAGE, jak i HMGB1 między grupą badaną i grupą kontrolną. Kontrolę stanowiła tkanka oczodołowa uzyskana od pacjentów operowanych z powodu urazów w obrębie oczodołów. Następnie w grupie badanej oceniono korelację ekspresji RAGE i HMGB1 z wybranymi parametrami klinicznymi takimi jak: wskaźnik klinicznej aktywności choroby (CAS), neuropatia nerwu wzrokowego (DON; ang. dysthyroid optic

neuropathy), zapalenie rogówki, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA; ang. best-corrected visual acuity), wytrzeszcz i ciśnienie śródgałkowe (IOP). Zaobserwowano silną korelację pomiędzy ekspresją RAGE, a występowaniem DON, a także poziomem TRAb u pacjentów z GO. W grupie badanej nie wykazano natomiast istotnych statystycznie korelacji pomiędzy ekspresją HMGB1, a ocenianymi parametrami klinicznymi.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała wnioski, które stanowią logiczne podsumowanie uzyskanych wyników. Należy podkreślić, że badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej po raz pierwszy oceniają ekspresję RAGE i HMGB1 metodą immunohistochemiczną na unikalnym materiale biologicznym jakim jest tkanka tłuszczowa oczodołów. Ponadto w pracy po raz pierwszy wykazano obecność komórek nacieków zapalnych RAGE- i HMGB1-dodatnich, zlokalizowanych blisko naczyń, wskazując na ich potencjalny udział w rozwoju procesu zapalnego w GO. Wnioski płynące z przeprowadzonych badań wskazują na potencjalną rolę RAGE i HMGB1 w rozwoju stanu zapalnego w tkankach oczodołowych w patogenezie GO. Dogłębne zrozumienie udziału immunologicznych procesów w patomechanizmie GO stanowi drogę do tworzenia nowych skutecznych i bezpiecznych metod leczenia, a także usprawnienia monitorowania aktywności choroby.

Tematyka badawcza rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Łachety jest oryginalna, zagadnienie ważne poznawczo, a treść pracy odpowiada tematowi określoneemu w tytule. Na uznanie zasługuje rzetelna dyskusja otrzymanych wyników w oparciu o aktualne i należycie wykorzystane źródła literaturowe.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie mgr Dominiki Łachety do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość merytoryczną uzyskanych wniosków, zweryfikowaną ich opublikowaniem w recenzowanych czasopismach naukowych oraz biorąc pod uwagę dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki, wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy.

Dr hab. n. med. Joanna Gołębiewska

