



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Wydział Lekarski  
Katedra Dermatologii i Wenerologii  
Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel./fax: (48) 52 585 3867  
e-mail: [kikderm@cm.umk.pl](mailto:kikderm@cm.umk.pl)

---

Bydgoszcz, 2021-03-12

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Alicji Adaszewskiej  
pt. „Diagnostyka autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych skóry w oparciu o obraz kliniczny  
i nowoczesne metody immunologiczne”.**

Autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe skóry (AICHP) to dermatozy związane z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom desmosomu lub strefy błony podstawnej.

Najczęściej występujące AICHP to pemfigoid pęcherzowy (PP) i pęcherzyca zwykła (PZ). Zachorowalność na PP waha się od 13,4 do 42 nowych pacjentów/milion mieszkańców rocznie. W przeciwieństwie do innych AICHP częstość występowania BP rośnie z wiekiem. Zachorowalność na pęcherzycę zwykłą w Europie Środkowej i Stanach Zjednoczonych wynosi od 0,6 do 6,8 nowych pacjentów/milion/rok, natomiast w Europie Południowo-Wschodniej, regionie Morza Śródziemnego, Iranie i ludności żydowskiej zachorowalność jest wyższa.

Diagnostyka AICHP obejmuje dobrze zebrany wywiad (ze szczególnym zwróceniem uwagi na choroby współtowarzyszące, przyjmowane leki i oraz warunki środowiskowe), badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe, w tym, m.in. badania tkankowe bezpośrednie (badanie histopatologiczne,

badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie, mikroskopia konfokalna), a także badania wykrywające krążące autoprzeciwciała (badanie immunofluorescencyjne pośrednie, technika immunoblotu, ELISA). Autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe wciąż stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Trudności diagnostyczne AICHP wynikają głównie ze złożonej struktury antygenowej desmosomu i granicy skórno-naskórkowej oraz różnej czułości i swoistości opisanych wyżej badań. Przypadki niezgodności obrazu klinicznego z wynikami badań histopatologicznych, a przede wszystkim immunofluorescencyjnych bezpośrednich i pośrednich skłania do poszukiwania nowych metod diagnostycznych o większej czułości, a przede wszystkim specyficzności. Szybka diagnostyka i wdrożenie optymalnego leczenia zwiększa szanse na skuteczną terapię, poprawia jakość życia pacjenta i obniża koszty opieki nad chorym. W ostatnich latach opracowano metodę wykorzystującą pośrednią reakcję immunofluorescencyjną przeprowadzaną na szkiełku zawierającym zestaw substratów tkankowych oraz hodowli komórkowych HEK293, które na swojej powierzchni prezentują rekombinowane antygeny (BIOCHIP). Technika ta pozwala na wykrycie autoprzeciwciał i określenie na poziomie molekularnym rozpoznawanych przez nie antygenów.

Powyższe uwagi w pełni uzasadniają podjęcie przedstawionego w pracy doktorskiej tematu badawczego, który wpisuje się w najbardziej aktualną problematykę tworzenia standardów postępowania diagnostycznego u chorych na autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe. Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego jest jedną z najlepszych w Polsce i Europie jednostek diagnozujących autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe i współpracuje z najważniejszymi ośrodkami na Świecie w przedmiotowej tematyce. Tym bardziej, recenzowanie pracy doktorskiej zrealizowanej w tej Klinice, pod opieką naukową prof. Cezarego Kowalewskiego jest dla mnie ogromnym zaszczytem.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest cyklem publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorantka jest pierwszą Autorką. Materiał do analizy stanowią trzy prace (dwie oryginalne i jedna pogładowa) przedstawiające aktualne poglądy na temat diagnostyki immunologicznej AICHP. Podczas przygotowania rozprawy zachowano logiczną kolejność załączonych prac, w których na

wstępie zbadano przydatność wykorzystania testu diagnostycznego BIOCHIP w pęcherzycy zwykłej, liściastej i pemfigoidzie pęcherzowym oraz przeprowadzono walidację i porównanie z wynikami uzyskanymi metodami immunofluorescencji pośredniej i ELISA. W ostatniej pracy poglądowej Autorka podsumowała stan aktualnej wiedzy i przedstawiła zalecenia dotyczące diagnostyki AICHP. Pierwsza publikacja zatytułowana „The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: vulgaris and foliaceus,” ukazała się w czasopiśmie *Journal of Immunological Methods*. Doktorantka jest pierwszą autorką wspomnianej publikacji, która ma charakter oryginalny, a jej celem była analiza zgodności rozpoznań klinicznych typów pęcherzycy z wynikami uzyskanymi w badaniach laboratoryjnych przy użyciu mozaiki BIOCHIP w porównaniu do pośredniego badania IF i testu ELISA. Na uwagę zasługuje fakt, że w publikacji po raz pierwszy przedstawiono wynik z podziałem na grupy i podtypy pęcherzycy, w przeciwieństwie do dotychczasowych prac. Uzyskane wyniki potwierdziły, że BIOCHIP może być metodą dla różnicowania nie tylko PV z PF, ale – co jest pionierską obserwacją – umożliwił różnicowanie pomiędzy m-PV (podtyp śluzówkowy pęcherzycy zwykłej) i mc-PV (podtyp śluzówkowo-skórny pęcherzycy zwykłej).

Druga publikacja zatytułowana „The use of BIOCHIP mosaics in diagnostics of bullous pemphigoid: Evaluation and comparison to conventional multistep procedures” ukazała się w czasopiśmie *Journal of Cutaneous Pathology*. W pracy tej Doktorantka oceniła możliwości zastosowania mozaiki BIOCHIP w diagnostyce pemfigoidu pęcherzowego. Uzyskane wyniki pozwoliły Autorce stwierdzić, że mozaika BIOCHIP jest bardzo przydatną metodą w diagnostyce BP, charakteryzującą się zadowalającą zgodnością z innymi technikami stosowanymi do wykrywania krążących przeciwciał. W publikacji przedstawiła analizę wyników nie tylko dla antygenów BP180-NC16a i BP-230, ale również po raz pierwszy, szczegółowo opracowała wyniki dla ME (przelyk mały) i SSS (split skórny). Dotychczasowe prace analizowały tylko ME lub tylko SSS albo substraty zbiorczo, bez rozróżnienia. Test uznała za szybki, relatywnie tani, pozwalający na jednoczesne badanie zarówno małych, jak i większych grup pacjentów oraz niewymagający specjalistycznego wyposażenia laboratorium. W artykule, oprócz

pozytywnych cech, Doktorantka przedstawiła również jego ograniczenia. W całościowej ocenie uznała test za przydatny i możliwy do stosowania zamiennie z klasyczną IIF czy metodą ELISA.

Trzecia praca zatytułowana „Diagnostics of autoimmune blistering disorders: an experience of a single tertiary referral center”, ma charakter pogładowy i ukazała się w czasopiśmie *Advances in Dermatology and Allergology*. Praca ta stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki AICHP i podkreśla rolę nowoczesnych testów autoimmunologicznych we współczesnej immunodermatologii. Doktorantka szczegółowo omówiła aktualne schematy diagnostyczne oraz zwróciła uwagę na fakt, że wraz z postępującym wzrostem zachorowalności łatwa dostępność do szybkich, tanich a także prostych w wykonaniu i interpretacji narzędzi jest warunkiem zapewnienia odpowiedniej opieki nad pacjentami z AICHP.

Całkowita punktacji zgłoszonych do recenzji artykułów stanowiących materiał do napisania rozprawy doktorskiej wynosi 4,635 pkt., co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące poprawnej pisowni, nie dopatryłem się większych błędów merytorycznych i metodycznych. Metody zastosowane we wszystkich pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje nie budzą moich zastrzeżeń.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Alicji Adaszewskiej pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego tematu wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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

późniejszymi zmianami). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Alicji Adaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wysoką wartość poznawczą pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku

  
KIEROWNIK  
Katedry Dermatologii i Wenerologii  
*prof. dr hab. Rafał Czajkowski*