

Katowice, 10.03.2021 r.

Katedra i Klinika  
Dermatologii

40-027 Katowice,  
ul. Francuska 20/24  
www.sum.edu.pl

Kierownik  
**Prof. dr hab. med. i n. o zdr.**  
**Beata Bergler-Czop**  
tel.: (+48 32) 256-11-82  
(+48 32) 25-91-581

SEKRETARIAT  
tel.: (+48 32) 256-11-82  
(+48 32) 25-91-581

[kikderm@sum.edu.pl](mailto:kikderm@sum.edu.pl)

### Recenzja rozprawy doktorskiej

#### **lek. Anny Stochmal „Znaczenie kliniczne swoistych przeciwciał przeciwjądrowych w twardzinie układowej. Związek z zaburzeniami metabolicznymi”**

Twardzina układowa (ang. systemic sclerosis, SSc) jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz zaburzeniami naczyń mikrokrążenia, współwystępującymi z przewlekłym stanem zapalnym. Patogeneza choroby nie jest w pełni wyjaśniona, jednak uważa się, że kluczową rolę odgrywają w niej złożone nieprawidłowości immunologiczne indukujące włóknienie oraz zaburzenia naczyniowe. Markerami immunologicznymi twardziny układowej są przeciwciała przeciwjądrowe, do których należą przeciwciała przeciw: topoizomerazie I (antyTOPO I), centromerom (ACA), polimerazie III RNA (anty-RNAP III), rybonukleoproteinom (anty-U3 RNP, anty-U1 RNP, anty-U11/U12 RNP), antygenom jąderkowym (anty-Th/To, anty-NOR 90, anty-Ku, anty-PM/Scl) i innym kompleksom białek jądrowych (anty-RuvBL1/2) W ostatnim czasie zwrócono uwagę na potencjalne znaczenie zaburzeń metabolicznych w twardzinie układowej. Do aktywnych biologicznie białek wydzielanych przez tkankę tłuszczową, należą adipokiny, w tym m.in. adiponektyna, rezystyna i leptyna. Dlatego istnieje wielka potrzeba dalszych badań, a przekazana mi do recenzji praca doktorska przyczynia się do rozszerzenia naszej wiedzy w tym zakresie.

Rozprawa doktorska lek. Anny Stochmal obejmuje cykl 4 prac:

Stochmal A., Czuwara J., Trojanowska M., Rudnicka L.: Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 58(1):40-51

Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Altered serum level of metabolic and endothelial factors in patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2020; 312(6):453-458

Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Metabolic mediators determine the association of antinuclear antibody subtypes with specific clinical symptoms in systemic sclerosis. *Adv Med Sci* 2020 (przyjęte do druku); DOI: 0.1016/j.advms.2020.12.007

Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Epoprostenol up-regulates serum adiponectin level in patients with systemic sclerosis: therapeutic implications. *Arch Dermatol Res* 2020 (przyjęte do druku); DOI: 10.1007/s00403-020-02172-0

o łącznym IF 14,2 MNiSZW 380.

Prace zostały zebrane w formie wydruku o łącznej objętości 80 stron, który zawiera kopie publikacji, stanowiących podstawę dysertacji, ale także wstęp, podsumowanie opublikowanych wyników i wkład poszczególnych autorów (lek. med. Anna Stochmal jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach). Spis piśmiennictwa obejmuje 39 pozycji literatury, w przeważającej mierze są to artykuły z indeksowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym. Część w formie on-line. Autorka uwzględnia również wkład rodzimych ekspertów. Układ pracy jest zgodny z konwencją przyjętą dla dysertacji doktorskiej opartych o cykl publikacji.

Zarówno dobór literatury, jak i wstęp oraz podsumowanie wyników potwierdzają doskonałą orientację Autorki w obszarze przeprowadzonych badań i dobrze oddają aktualny stan wiedzy. Dobór publikacji cechuje się dużą starannością, a ponadto spójnością logiczną. W wyczerpującym i zgodnym z aktualnym stanem wiedzy wstępie Autorka omawia dokładnie zaburzenia autoimmunizacyjne oraz rolę różnych czynników etiologicznych w twardzinie układowej, a także krótko przedstawia objawy kliniczne i odmiany schorzenia.

Autorka zwraca uwagę na rolę komórek śródbłonna i uwalnianych przez nie peptydów i białek, głównie endoteliny-1, galektyny-3, fraktalkiny w inicjacji zaburzeń mikrokrążenia oraz włóknienia w przebiegu twardziny układowej. Ważnym elementem w patogenezie twardziny układowej wydają się także złożone zaburzenia metaboliczne skutkujące nieprawidłową syntezą i odkładaniem białek macierzy pozakomórkowej.

Pierwsza praca z zaproponowanego cyklu: Stochmal A., Czuwara J., Trojanowska M., Rudnicka L.: Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. Clin Rev Allergy Immunol 2020; 58(1):40-51 stanowi świetne i wyczerpujące uzupełnienie wstępu w zakresie podsumowania wiedzy na temat zaburzeń immunologicznych w twardzinie układowej.

Po podsumowaniu aktualnego stanu wiedzy Autorka przechodzi do celu i założeń pracy.

W pracy zaproponowano cztery trafnie sformułowane założenia (cele). Zabrakło mi jednak jasno postawionej hipotezy, która zamknęłaby cele pracy w „klamrę” i później stanowiła odniesienie do otrzymanych wyników.

Publikacja: Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Altered serum level of metabolic and endothelial factors in patients with systemic sclerosis. Arch Dermatol Res 2020; 312(6):453-458 stanowi już część badań własnych Autorki. W badaniu dokonano analizy stężeń wybranych adipokin (adiponektyny, rezystyny, leptyny) oraz czynników uwalnianych przez komórki śródbłonna (endoteliny-1, galektyny-3, fraktalkiny). Niewątpliwą wartością pracy jest duża grupa badania. Badaniami objęto 100 osób z rozpoznaną twardziną układową i 20 zdrowych ochotników.

Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Metabolic mediators determine the association of antinuclear antibody subtypes with specific clinical symptoms in systemic sclerosis. Adv Med Sci 2020 (przyjęte do druku), jako kontynuacja badań zwraca uwagę na zależność pomiędzy stężeniami wcześniej badanych czynników a obecnością poszczególnych przeciwciał przeciwjądrowych i nasileniem włóknienia.

Ostatnia publikacja z ukierunkowanego cyklu: Stochmal A., Czuwara J., Zaremba M., Rudnicka L.: Epoprostenol up-regulates serum adiponectin level in patients with systemic sclerosis: therapeutic implications. Arch Dermatol Res 2020 (przyjęte do druku); to oznaczenie stężenia adiponektyny w surowicy podczas leczenia epoprostenolem (analog prostaglandyny I<sub>2</sub>).

O doskonałej orientacji Autorki w temacie oraz intuicji naukowej świadczy fakt, że w swoim cyklu prac pokazano także część otrzymanych wyników na tle możliwości terapeutycznych twardziny układowej przy pomocy analogów prostaglandyn. Tego typu badań nie ma w dotychczasowym piśmiennictwie a stanowią ważny kierunek dociekań naukowych.

Wnioski sformułowane są poprawnie i rzetelnie, są adekwatne do postawionych założeń oraz zastosowanych metod badawczych i dobrze oddają najistotniejsze przesłanie wynikające z przeprowadzonych badań.

Od strony językowej praca cechuje się dużą starannością, zarówno w części polsko -, jak i anglojęzycznej. Streszczenie polskojęzyczne oraz angielskojęzyczne dobrze oddają zakres pracy.

Rozprawa doktorska lek. Anny Stochmal posiada istotne cechy innowacyjności i wnosi nowe informacje na temat problemu złożonej etiologii i terapii twardziny układowej, a tym samym spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm) W związku z tym przedstawiam Wysockiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Anny Stochmal do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość poznawczą oraz nowatorski i inspirujący charakter przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. med.  
Beata Bergler-Czop  
specjalista dermatolog-wenerolog  
9712981  
nr um. 981207235

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Beata Bergler-Czop