



UNIwersYTET MEDYcZNY

IM. PIAStÓW ŚLĄSKICH WE WROcŁAWIU

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Kierownik : Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław

Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42

e-mail: dermw@umed.wroc.pl <http://www.derm.umed.wroc.pl>

Wrocław, 2020-03-25

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz Anny Kingi Stochmal

**pt. "Znaczenie kliniczne swoistych przeciwciał przeciwjądrowych w twardzinie
układowej. Związek z zaburzeniami metabolicznymi."**

Twardzina układowa jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o złożonej patogenezie. W przebiegu choroby obserwuje się zarówno zaburzenia ukrwienia małych naczyń oraz postępujący proces włóknienia skóry i narządów wewnętrznych. W przebiegu choroby dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego. Wydaje się, że występujące liczne przeciwciała przeciwjądrowe mają znaczenie diagnostyczne, jak i też mogą służyć do monitorowania przebiegu choroby. W ostatnich latach zaczęto podkreślać rolę zaburzeń metabolicznych w twardzinie układowej. Temat więc rozprawy doktorskiej lekarz Anny Kingi Stochmal, mający na celu ocenę znaczenia klinicznego swoistych przeciwciał przeciwjądrowych w twardzinie układowej i powiązania ich z zaburzeniami metabolicznymi należy uznać za jak najbardziej aktualny, trafny i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl czterech opublikowanych prac. Zostały one opracowane w jedno dzieło wraz z obszernymi streszczeniami w języku polskim i angielskim i zaopatrzone wstępem, podrozdziałem „Założenia i cele pracy” oraz polskojęzycznym opisem najważniejszych aspektów przedstawionych prac. Za cenne uważam zamieszczenie na początku pracy wykazu skrótów,

co ułatwia czytelnikowi śledzenie poszczególnych części rozprawy doktorskiej. Na końcu rozprawy Doktorantka umieściła zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na przeprowadzenie projektu badawczego oraz oświadczenia autorów opublikowanych prac. Jednoznacznie wynika z nich, że lekarz Anna Kinga Stochmal jest głównym autorem i posiada znacząco największy procentowy udział w tworzenie poszczególnych prac.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny. Głównym celem badawczym Doktorantki była analiza znaczenia klinicznego przeciwciał przeciwwjadrowych oraz ich ewentualnego związku z zaburzeniami metabolicznymi i naczyniowymi w twardzinie układowej. Podjęła się też identyfikacji markerów zaburzeń metabolicznych i naczyniowych w tej jednostce chorobowej. Bardzo ciekawym celem okazała się ocena związku między markerami zaburzeń metabolicznych i naczyniowych a typem przeciwciał przeciwwjadrowych. Doktorantka postanowiła również ocenić wpływ leczenia twardziny układowej analogiem prostaglandyny I₂ na wydzielanie adipokin wraz z ustaleniem ewentualnych implikacji terapeutycznych. Badania zostały zaplanowane wzorowo. Wszystkie przedstawione przez Doktorantkę szczegółowe cele badawcze zostały zrealizowane, prowadząc w konsekwencji do nowatorskich własnych spostrzeżeń. Obrazuje to, że lekarz Anna Kinga Stochmal posiadała umiejętność prawidłowego planowania badań naukowych oraz podkreśla rolę wiodącą ośrodka, w którym badania zostały przeprowadzone. Osobiście jestem pod dużym wrażeniem zakrojonych eksperymentów, dobrze dobranego materiału i wyselekcjonowania odpowiednich technik badawczych.

Rozprawę doktorską stanowi cykl czterech prac, jednej pogładowej oraz trzech prac oryginalnych. Zawierają one wszystkie wyniki własne Doktorantki. Należy zwrócić szczególną uwagę, że we wszystkich pracach lekarz Anna Kinga Stochmal jest pierwszym autorem, wszystkie ukazały się drukiem wysoce renomowanych czasopismach naukowych z wysokim współczynnikiem wpływu Impact Factor. I tak, praca pogładowa została opublikowana w *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (IF=6,99), a prace oryginalne odpowiednio dwie w *Archives of Dermatological Research* (IF=2,32) oraz jedna w *Advances in Medical Sciences* (IF=2,57). Łączny Impact Factor opublikowanych prac wynosi 14,2, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 380 punktów. Opublikowanie wyników własnych Doktorantki w tak renomowanych periodykach naukowych świadczy o ich istotnym znaczeniu i szczególnym uznaniu przez międzynarodowy panel recenzentów.

W pierwszej pracy lekarz Anna Kinga Stochmal, na podstawie przeglądu literatury światowej, wywnioskowała, że stwierdzenie danego typu przeciwciał przeciwdziałających łączy się z poszczególnymi cechami twardziny układowej; ma zarówno wartość rozpoznawczą jak i prognostyczną nasilenia zmian skórnych oraz zmian narządowych. Zasugerowała, że określenie profilu immunologicznego pacjenta może być przydatne przy wcześniejszym rozpoczęciu leczenia celem zapobiegania postępującemu rozwojowi zmian narządowych. Wskazała także na brak danych w piśmiennictwie odnoszących się do związku przeciwciał przeciwdziałających z ewentualnymi zaburzeniami metabolicznymi w twardzinie układowej. Opracowanie to ma znaczącą wartość praktyczną, przyczynia się do podniesienia poziomu opieki terapeutycznej chorych na twardzinę układową. Stanowi też idealną bazę do zaproponowanych badań własnych Doktorantki.

W kolejnej pracy lekarz Anna Kinga Stochmal udokumentowała podwyższone surowicze stężenie rezystyny, endoteliny-1 i fraktalkiny u chorych na twardzinę układową przy obniżonym poziomie adiponektyny. Na tej podstawie zasugerowała, że zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej i mikrokrążenia mogą istotnie wpływać na rozwój i postęp procesu włóknienia tkanek. Dodatkowo zaproponowała, że stężenie fraktalkiny i galektyny-3 może być wykorzystane jako markery nasilenia włóknienia w twardzinie układowej. Bardzo ciekawe, istotne kliniczne wnioski płyną z następnych badań Doktorantki, w których to zidentyfikowała chorych o szczególnie podwyższonym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby z zaawansowanym procesem włóknienia skóry i narządów wewnętrznych oraz zmianami naczyniowymi. Grupa ta charakteryzuje się obniżonym poziomem adiponektyny, podwyższonym poziomem rezystyny i fraktalkiny na obwodzie przy obecności przeciwciał przeciwko RNA polimerazie III czy topoizomerazie I. Spostrzeżenia te umożliwiają nie tylko identyfikację tej grupy chorych, ale przede wszystkim dają podstawy do indywidualizacji prowadzonej terapii. W trzeciej pracy oryginalnej Autorka, lecząc grupę 27 chorych z twardziną układową dożylnie podawanym epoprostenolem w dawce 25 µg/dobę przez 3 kolejne dni, po raz pierwszy zaobserwowała istotne podwyższenie surowiczego stężenia adiponektyny. Sugeruje to, że epoprostenol wykazuje szersze spektrum działania niż jedynie wywieranie efektu wazodylatacyjnego.

Rozprawę wieńczą cztery przemyślane wnioski końcowe. Zostały one dobrze sformułowane, przedstawione głównie w formie opisowej. Zawarte w nich treści w pełni odzwierciedlają wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta własnych badań.

Piśmiennictwo jest bardzo bogate. Lekarz Anna Kinga Stochmal wykorzystwała liczne prace anglojęzyczne, które trafnie wyselekcjonowała w odniesieniu do własnego materiału.

Istotne też, że skorzystała z opracowań rodzimych autorów. Świadczy to o uważnym śledzeniu piśmiennictwa z zakresu omawianej tematyki przez Doktorantkę.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarz Anny Kingi Stochmal bardzo wysoko. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Całość rozprawy dokumentuje, że Doktorantka posiadała odpowiednie umiejętności i jest w pełni przygotowana do prowadzenia prac badawczych. W mojej ocenie zaprojektowane i zrealizowane badania znacząco przekraczają osiągnięcia konieczne do standardowej rozprawy doktorskiej.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarz Anny Kingi Stochmal pt. „Znaczenie kliniczne swoistych przeciwciał przeciwwjadrowych w twardzinie układowej. Związek z zaburzeniami metabolicznymi.” 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 późniejszymi zmianami) 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 późniejszymi zmianami). Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Razie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego moją wysoce pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Anny Kingi Stochmal do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoki poziom merytoryczny przedstawionego projektu badawczego, fakt, że rozprawa doktorska wnosi nowatorskie dane do współczesnego stanu wiedzy, a wszystkie wyniki Doktorantki ukazały się drukiem w renomowanych periodykach naukowych o wysokim współczynniku wpływu Impact Factor zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy lekarz Anny Kingi Stochmal.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII,
WENEROLOGII I ALERGOLOGII

prof. dr hab. Jacek Szepietowski

Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski