



ZAKŁAD BIOCHEMII I BIOLOGII MOLEKULARNEJ
UNIwersytet Medyczny w Lublinie
20-093 Lublin, ul. dr Witolda Chodźki 1
tel. fax 48 814486350

Lublin, 10.04.2025

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Poślednika pt. „Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja oczodołów w orbitopatii Graves’a: wyniki leczenia i próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby”

Nadczynność tarczycy Gravesa i związana z nią orbitopatia Gravesa (GO) to powszechne choroby autoimmunologiczne powodujące uciążliwe dolegliwości, niebezpieczeństwo pogorszenia widzenia lub nawet utraty wzroku, a przez to znaczące osłabienie komfortu życia pacjentów. Obecne standardowe metody leczenia mają ograniczenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, a większość z nich nie jest skierowana na konkretne mechanizmy patogenne. Ukierunkowane immunoterapie nadczynności tarczycy Gravesa niedawno wykazały skuteczność kliniczną we wczesnej fazie badań klinicznych. Obejmują one rytuksymab, przeciwciało monoklonalne anti-CD20, które powoduje szybkie wyczerpanie komórek B; ATX-GD-59, swoistą antygenowo immunoterapię, która przywraca tolerancję immunologiczną na receptor tyreotropiny; iskalimab, przeciwciało monoklonalne anti-CD40, które blokuje szlak ko-stymulujący CD40-CD154 w interakcji komórek B-T; i K1-70, przeciwciało monoklonalne blokujące receptor tyreotropiny. Z kolei zarówno tocilizumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi interleukiny 6), jak i sirolimus (inhibitor celu rapamycyny ssaków) dały obiecujące wyniki w leczeniu aktywnej choroby odpornej na glikokortykoidy.

Próby terapii celowanych są jednak w ich początkowych, badawczych fazach, dlatego podejmowanie działań dotyczących określenia nowych celów terapeutycznych w GO jest bardzo istotne.

W ten nurt badań wpisuje się przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pana Krzysztofa Poślednika. Stanowi ona raport z badań Autora dotyczących z jednej strony

chirurgicznego leczenia tej choroby w zaawansowanych przypadkach, z drugiej strony poszukuje odpowiedzi na postawioną hipotezę dotyczącą potencjalnej roli receptorów RAGE i niehistonowego białka jądrowego HMGB1 w patogenezie GO.

Wyniki rozprawy doktorskiej w postaci dwóch oryginalnych prac naukowych zostały opublikowane w latach 2022 i 2021 w czasopismach międzynarodowych (Journal of Personalized Medicine, Mediators of Inflammation) z sumarycznym IF 8. Dodając do tego publikację pogładową (Polski Merkuriusz Lekarski, 2019), stanowi to zwartą, wzajemnie uzupełniającą się całość. Doktorant jest pierwszym Autorem dwóch prac (jednej oryginalnej i pogładowej) oraz drugim Autorem w drugiej pracy oryginalnej, co świadczy o jego znaczącym wkładzie w ich wykonanie i przygotowanie do publikacji. Wraz z rozprawą zostały przesłane wymagane oświadczenia, a wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie omawianych publikacji w pracy doktorskiej, określając w procentach swój w nich udział.

Rozprawa o niezbyt typowym układzie dla prac doktorskich liczy 44 strony i została podzielona na 5 zasadniczych rozdziałów: **Wstęp, Założenia i cel pracy, Kopie Opublikowanych Prac, Podsumowanie i Wnioski** oraz wspólne dla nich piśmiennictwo określone jako **Literatura**. Rozprawa zawiera również streszczenia pracy w języku polskim i angielskim (określone jako **Abstract**), została też wzbogacona o wykaz używanych skrótów i symboli stanowiące użyteczny dla czytelnika odnośnik do tekstu. W rozprawie zamieszczono przedruki prac będących podstawą rozprawy:

1. Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy.
Poślednik KB, Miśkiewicz P, Jabłońska-Pawlak A, Kantor I, Szczepański MJ.
Pol Merkur Lekarski. 2019 May 27;46(275):224-228.
2. RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy. Łacheta D, **Poślednik KB**, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Kantor I, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Głuszko A, Stopa Z, Brzost J, Szczepański MJ.
Mediators Inflamm. 2021 Mar 11;2021:8891324. doi: 10.1155/2021/8891324
3. Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy-A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.
Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Kantor I, Dżaman K, Cyran AM, Szczepański MJ.
J Pers Med. 2022 Oct 14;12(10):1714. doi: 10.3390/jpm12101714

Bardzo krótki **Wstęp** zawarty na stronach 11-13 rozpoczyna się podstawowymi informacjami na temat epidemiologii i charakterystyki klinicznej, jak również zasad rozpoznania stopnia nasilenia GO wg klasyfikacji międzynarodowej EUGOGO. Druga część zawiera krótki rys historyczny leczenia chirurgicznego GO oraz wskazania do i powikłania po

zastosowaniu endoskopowej przeznosowej dekompresji oczodołu (TEOD). Zdawkowe potraktowanie tej części może być usprawiedliwione szczegółowym rozwinięciem TEOD w pracy poglądowej i wstępie do jednej z prac oryginalnych.

Natomiast podrozdział 1.3 – „Nowe biomarkery choroby” – zawiera niecałą stronę i jest zdecydowanie za krótki – nie uwzględnia szeregu nowych badań w tym zakresie, wspominając głównie o RAGE i HMGB1, jednak też bez szczegółowej charakterystyki tych białek. Ostatnio pojawia się szereg prac wykorzystujących badania proteomiczne i genetyczne w celu identyfikacji markerów GO, krótki ich przegląd byłby pożądanym.

Wstęp nie zawiera też opisu innych metod leczenia GO, poza techniką chirurgiczną, zastosowaną przez Doktoranta. Uzupełnienie ich opisu mogłoby znacząco wzbogacić część informacyjną rozprawy doktorskiej.

Cele i hipotezy badawcze pracy sformułowane są krótko i przejrzysto. Hipoteza dotycząca słuszności przeprowadzania endoskopowej dekompresji oczodołu wydaje się być potwierdzona przez prace innych autorów w opublikowanych artykułach dostępnych w bazie Medline. Tym niemniej, Doktorant starał się to dodatkowo udowodnić.

Przechodząc do oceny wyników w pracach oryginalnych – obydwie artykuły ukazały się w międzynarodowych czasopismach naukowych o dość wysokim, jak na prace o charakterze bardziej klinicznym, współczynniku wpływu IF, co już samo z siebie świadczy o istotności podejmowanych w nich zagadnień i jakości przeprowadzonych badań.

Metodyka opublikowanych prac jest dostosowana do zagadnień, które są poruszane – publikacja w J Pers Med. 2022 dotyczy czysto chirurgicznego aspektu leczenia GO – opisano w szczegółach zastosowaną technikę operacyjną, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, ocenę stanu klinicznego wg międzynarodowych klasyfikacji przed operacją i po 3 miesiącach od zabiegu. Wyniki tej pracy potwierdzają założenia pierwotne – poprawa stanu klinicznego pacjenta – redukcja wytrzeszczu gałki ocznej przy minimalizacji podwójnego widzenia, poprawa innych parametrów klinicznych. Doktorant był członkiem zespołu operującego. W pracy J Pers Med. 2022 w wyczerpujący sposób dyskutuje inne podejścia chirurgiczne w zależności od stanu klinicznego pacjenta wskazując dobre strony poszczególnych technik chirurgicznych, ale również ich niepomyślne konsekwencje. Zasluguje na uwagę brak powikłań pooperacyjnych, co świadczy o biegłości operacyjnej autorów pracy. Z drugiej strony Doktorant świadomy jest ograniczeń wyników przedstawionych w publikacji, co też należy podkreślić.

Analiza statystyczna obu prac oryginalnych nie budzi zastrzeżeń. Przyjęte testy statystyczne nie odbiegają od standardów światowych, a ich wybór należy uznać za odpowiedni.

Celem pracy oryginalnej opublikowanej w Mediators Inflamm. 2021 była immunohistochemiczna ocena ekspresji RAGE i HMGB1 w skrawkach tkanek oczodołu

otrzymanych pooperacyjnie od pacjentów z GO w porównaniu do grupy kontrolnej. Na użycie tego typu materiału biologicznego do badań uzyskano odpowiednie zgody właściwej Komisji Bioetycznej, których skany zostały załączone do rozprawy doktorskiej. Autor podkreśla, że były to pierwsze badania określające ekspresję badanych biomarkerów na poziomie białka. Doktorant w pracy używa pojęcia „GO tissues”, bez ich dokładniejszej charakterystyki. Rodzi się pytanie – w jakich rodzajach komórek była wykrywana ekspresja badanych biomarkerów? Na pewno były to komórki tłuszczowe oraz bliżej niesprecyzowane „komórki zapalne” (inflammatory cells). Czy możliwa byłaby bardziej dokładna charakterystyka tych ostatnich? Byłoby to ciekawe w kontekście mechanizmu reakcji zapalnej w GO.

Doktorant w wynikach pracy przedstawia wewnątrzkomórkową lokalizację RAGE (cytoplazma) i HMGB1 (jądro i cytoplazma), co jest interesującą obserwacją. Idąc dalej, potwierdzenie ko-lokalizacji obu białek (wyznakowanie p-ciałami sprzężonymi z odpowiednimi fluoroforami i analiza preparatów histologicznych w mikroskopie konfokalnym) byłoby przesłanką do stwierdzenia aktywacji RAGE poprzez HMGB1 w patogenezie GO. Tym niemniej uzyskane doświadczenie badawcze przez Doktoranta umożliwi mu niewątpliwie przeprowadzenie tego typu lub podobnych eksperymentów w przyszłości. Wyniki przedstawione w pracy są interesujące – lek. Krzysztof Poślednik wykazał korelację zwiększonej ekspresji RAGE i HMGB1 w komórkach oczodołu u pacjentów z GO w porównaniu z grupą kontrolną. Jak wspomina w dyskusji, może to być w przyszłości cel niechirurgicznej interwencji terapeutycznej.

Dyskusja przedstawionej do recenzji dysertacji jest zawarta w oryginalnych publikacjach w języku angielskim. Świadczy ona o swobodnym poruszaniu się Autora w zagadnieniu będącym przedmiotem rozprawy doktorskiej. Zawarte w dyskusji informacje w sposób rzeczowy i wiarygodny porównują uzyskanie wyniki z danymi zaczerpniętymi z piśmiennictwa.

Podsumowanie i Wnioski są raczej podsumowaniem wyników pracy. Trudno mi wyodrębnić z tekstu wnioski jako takie.

Piśmiennictwo zawierające 9 pozycji jest ubogie, co związane jest z bardzo krótkim wstępem rozprawy, o czym wspominałem powyżej. Natomiast piśmiennictwo cytowane w pracach oryginalnych i pracy poglądowej jest adekwatne i świadczy o umiejętności selekcjonowania istotnych informacji związanych z podjętym tematem badań.

Konkludując stwierdzam, że przedmiot prowadzonych badań, dobór metod, prezentacja wyników, rzeczowość dyskusji odpowiadają kryteriom stawianym pracom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)

W związku z powyższym przedkładam Wysockiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie Pana lek. Krzysztofa Poślednika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem:

Andrzej Stepulak



