



UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU



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

Bydgoszcz, 2023-08-01

Recenzja pracy doktorskiej lek. Alberta Michała Steca, p.t. „Rola zaburzeń bariery jelitowej i metabolitów bakteryjnych w twardzinie układowej – implikacje kliniczne i terapeutyczne”.

Twardzina układowa jest rzadką, przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, której istotą jest nadmierna produkcja kolagenu (głównie typu I), zmiany naczyniowe oraz nieswoisty przewlekły stan zapalny. Według danych literaturowych, rocznie rozpoznaje się od 20 do 75 nowych zachorowań na 100 000 osób. Najczęściej chorują przedstawiciele rasy białej, w wieku 30-50 lat, kobiety 3-4 krotnie częściej niż mężczyźni. Przyczyna choroby nie jest w pełni poznana, a w jej patogenezie biorą udział czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. W diagnostyce twardziny układowej stosuje się kryteria ACR/EULAR, a szczegółowy proces diagnostyczny został opisany, m.in. w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, na łamach czasopisma Przegląd Dermatologiczny.

Podstawowym problemem w przebiegu choroby jest nasilona synteza kolagenu, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych objawów skórnych, ale również przyczynia się do

dysfunkcji narządów wewnętrznych, w tym szczególnie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, przewodu pokarmowego i układu moczowego. Stały postęp w zrozumieniu istoty rozwoju chorób autoimmunologicznych pozwala na lepsze poznanie mechanizmów tej grupy chorób i ich skuteczniejsze leczenie. Jedną z hipotez zyskującą coraz więcej zwolenników w oparciu o rzetelne badania naukowe jest wykazanie zależności między zwiększonym ryzykiem inicjacji chorób autoimmunologicznych i autozapalnych oraz nasieniem objawów chorobowych a dysbiozą (zaburzeniem w składzie mikrobioty jelitowej). Liczne badania wykazały taki związek u chorych na łuszczycę, atopowe zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty układowy, łysienie plackowate, bielactwo nabyte. Co więcej u chorych, którym oprócz klasycznych, rekomendowanych terapii, skutecznie eliminowano dysbiozę, obserwowano lepsze wyniki terapeutyczne.

Diagnostyka twardziny układowej jest interdyscyplinarna i wymaga współpracy, m.in. reumatologów, dermatologów, pulmonologów, kardiologów i nefrologów. W wielu przypadkach do zespołu diagnostyczno-terapeutycznego włączani są mikrobiolodzy i dietetycy. Wczesna diagnoza i włączenie skutecznego leczenia może pomóc kontrolować objawy i opóźnić postęp choroby.

Powyższe uwagi w pełni uzasadniają podjęcie przedstawionego w pracy doktorskiej tematu badawczego, który wpisuje się w aktualną problematykę etiopatogenezy i leczenia twardziny układowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest zestawieniem trzech publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorant jest pierwszym Autorem. Materiał do analizy stanowi praca pogładowa przedstawiająca aktualne poglądy na temat przedmiotowej tematyki oraz dwie prace oryginalne szczegółowo opisujące przeprowadzone przez Doktoranta badania. Pierwsza publikacja zatytułowana „Bacterial Metabolites: a Link between Gut Microbiota and

Dermatological Diseases” ukazała się w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 6,208; MEiN = 140). Doktorant jest pierwszym autorem wspomnianej publikacji, która ma charakter poglądowy i jest dobrym wprowadzeniem dla przeprowadzonych badań własnych. W publikacji Doktorant omawia współczesne poglądy na temat wpływu mikrobioty jelitowej na etiopatogenezę wybranych chorób skóry oraz przedstawia perspektywy w tematyce wykorzystania modyfikacji mikrobioty w leczeniu przewlekłych dermatoz zapalnych. Praca ta niejako uzasadnia podjęte przez Autora badania, których wyniki przedstawiono w dwóch pracach oryginalnych.

Druga publikacja zatytułowana „The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide is Linked to Specific Complications of Systemic Sclerosis.” ukazała się w czasopiśmie *Journal of Inflammation Research* (IF = 4,631; MEiN = 140). W opracowaniu Autor przedstawił i zrealizował pierwszy cel pracy doktorskiej, którym było określenie potencjalnych nieprawidłowości w stężeniu metabolitu dysbiotycznej mikrobioty jelitowej – N-tlenku trimetyloaminy (ang. Trimethylamine N-oxide; TMAO) w twardzinie układowej oraz potencjalnego związku z wystąpieniem typowych objawów narządowych choroby. Analiza statystyczna uzyskanych wyników pozwoliła Doktorantowi na sformułowanie następującego wniosku:

„Stężenie metabolitu mikrobioty jelitowej – N-tlenku trimetyloaminy (ang. trimethylamine N-oxide; TMAO) w surowicy jest istotnie wyższe u pacjentów z twardziną układową w porównaniu do grupy kontrolnej. Występowanie niektórych objawów choroby, m. in. śródmiąższowej choroby płuc oraz zaburzeń motoryki przełyku, wiąże się ze szczególnie podwyższonym stężeniem TMAO”.

W trzeciej pracy pod tytułem „The Clinical Significance of Serum Biomarkers of the Intestinal Barrier in Systemic Sclerosis: a Cross-Sectional Study”, która ukazała się w czasopiśmie *Journal of Personalized Medicine* (IF = 3,508; MEiN = 70), Autor opisał wykonane badania mające na celu:

- ocenę stanu bariery jelitowej w twardzinie układowej i określenie związku stężenia markerów przepuszczalności jelit z aktywnością i objawami choroby, w tym w szczególności z występowaniem śródmiąższowej choroby płuc oraz zaburzeniami motoryki przełyku,

oraz

- analizę potencjalnych różnic w stężeniu markerów przepuszczalności jelit u pacjentów z różnym czasem trwania twardziny układowej.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie wniosków:

- metabolity mikrobioty jelitowej mogą być łącznikiem między dysbiozą jelitową i zajęciem narządów w przebiegu twardziny układowej. Modulacja metabolitów pochodzących z bakterii jelitowych może stanowić nowe podejście terapeutyczne w leczeniu twardziny układowej.

- stężenie markera przepuszczalności jelitowej – lipopolisacharydów (ang. lipopolysaccharides; LPS) w surowicy jest istotnie wyższe u pacjentów z twardziną układową w porównaniu do grupy kontrolnej; podgrupa pacjentów o krótszym czasie trwania choroby (czas mniejszy lub równy 6 lat) charakteryzuje się istotnie statystycznie większym stężeniem markerów przepuszczalności jelitowej, LPS i kładyny-3, w porównaniu do podgrupy o dłuższym czasie trwania choroby (powyżej 6 lat), co sugeruje występowanie zwiększonej przepuszczalności jelit na wczesnym etapie choroby.

- niższe stężenie markerów przepuszczalności jelitowej (LPS i Kładyny-3) u pacjentów z dłuższym okresem trwania choroby (powyżej 6 lat) w porównaniu do chorych o krótszym przebiegu choroby (czas mniejszy lub równy 6 lat) może być spowodowane współwystępującymi zaburzeniami wchłaniania wynikającymi z zajęcia przewodu pokarmowego.

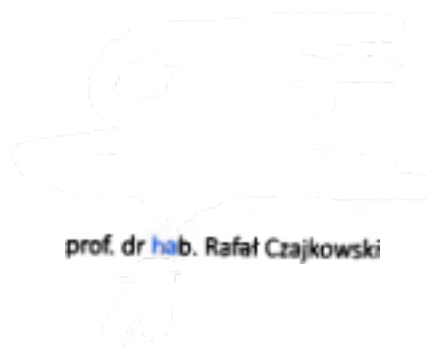
Całkowita punktacja załączonych do rozprawy artykułów, stanowiących materiał do napisania pracy doktorskiej wynosi IF-14,347, MEiN-350, co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów

przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie, nie dopatrzyłem się istotnych błędów merytorycznych. Metody zastosowane w pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje nie budzą moich zastrzeżeń.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo dobra. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Alberta Michała Steca pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego wskazują, że Doktorant jest osobą potrafiącą zaplanować, przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki 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 mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. Alberta Michała Steca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



prof. dr ~~hab.~~ Rafał Czajkowski