

dr hab. n. med. Agnieszka Paradowska-Gorycka
Zakład Biologii Molekularnej
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa

Warszawa, 11 lipca 2022 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Łącznej pt.: „Rola czynników zapalnych w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów”.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Pawlik

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to najczęstsza choroba reumatyczna o wysokiej częstości występowania i śmiertelności na całym świecie. RZS jest molekularnie niejednorodną, złożoną i wieloczynnikową chorobą o różnych cechach biologicznych i klinicznych. Przewlekły stan zapalny i autoimmunizacja związane z RZS dotyczą głównie błony maziowej, prowokując wyściółkę błony maziowej do wytwarzania płynu maziowego, który powoduje zapalenie błony maziowej i ból stawów, a ostatecznie przewleklą i postępującą erozję stawu.

W ciągu ostatnich 15 lat byliśmy świadkami niezwykłego postępu naszej wiedzy na temat czynników sprawczych i mechanizmów patogenicznych RZS. Badania z zakresu genetyki i epidemiologii człowieka wykazały, że czynniki przyczynowe choroby obejmują, co najmniej 40 różnych genów oraz wpływ czynników środowiskowych, takich jak palenie tytoniu czy określone czynniki drobnoustrojowe. Oba warianty podatności autoimmunologicznej, geny i środowisko, są zaangażowane w generowanie nieprawidłowych profili epigenetycznych w sposób specyficzny dla komórki, co ostatecznie skutkuje rozregulowaniem ekspresji genów zaangażowanych w proces zapalny. Chociaż istnieją kontrowersje dotyczące udziału czynników genetycznych/epigenetycznych w etiologii RZS, staje się oczywiste, że te dwa systemy (genetyczny i epigenetyczny) wchodzić ze sobą w interakcje i są zaangażowane w rozwój RZS.

Mimo wielu dekad badań nad tym schorzeniem, wciąż nie zidentyfikowano wszystkich czynników biorących udział w rozwoju RZS, a rola wielu z tych już poznanych nie została w pełni wyjaśniona. Jednym z tych czynników jest adiponektyna, białko

o właściwościach zarówno prozapalnych, jak przeciwzapalnych. Nie wiadomo, czy obserwowane podwyższone stężenia adiponektyny u pacjentów z RZS są jedną z głównych przyczyn rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, czy też jego konsekwencją. Ponadto, nadal nie ustalono, w których tkankach chorych na RZS, adiponektyna wykazuje charakter prozapalny, ani które mediatory stanu zapalnego zwiększają jej ekspresję.

Podjęte zatem przez Doktorantkę badania mające określić rolę adiponektyny i jej receptorów w patogenezie RZS pojedynczo, jak i w kontekście różnych mediatorów procesu zapalnego wydają się być w pełni uzasadnione.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma układ typowy dla dysertacji doktorskich o charakterze doświadczalnym. Zawiera wstęp, opis celów, metodyki, a następnie wyniki i ich omówienie, wnioski końcowe oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Na początku znajduje się spis treści oraz wykaz stosowanych skrótów. Praca napisana jest zwięzłym, syntetycznym stylem, cytuje 177 pozycji piśmiennictwa ściśle związanych z tematyką pracy, zawiera 11 tabel oraz 16 rycin.

We wstępie Doktorantka omówiła etiopatogenezę RZS uwzględniając czynniki środowiskowe, immunologiczne i genetyczne – w tej części pracy, zdaniem Recenzenta, zabrakło odniesienia się Doktorantki do roli/znaczenia czynników epigenetycznych w patogenezie RZS. W dalszej części Doktorantka opisała właściwości i potencjalne znaczenie w rozwoju/przebiegu RZS Adiponektyny oraz epidemiologię, objawy kliniczne i diagnozowanie RZS. We wstępie pracy Doktorantka bardzo szczegółowo opisała rodzaje terapii stosowane u pacjentów z RZS – Recenzent nie bardzo rozumie dlaczego tak dużo uwagi we Wstępie Doktorantka poświęciła leczeniu, które nie było celem pracy, natomiast nie uwzględniła opisu patologii/patomorfologii RZS, które były celem pracy?

Cele pracy są jasno sformułowane i mają swoje bezpośrednie odzwierciedlenie w prezentowanych wynikach.

Badanie objęło 17 chorych z RZS, 25 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Niestety słabą stroną pracy jest brak charakterystyki klinicznej badanej grupy pacjentów oraz brak informacji o metodach/testach laboratoryjnych, który były wykorzystane do analizy klinicznej pacjentów. Pozytywnie natomiast oceniam bogactwo zastosowanych w pracy technik/metod badawczych wraz z ich szczegółowym opisem, z którego wynika, że zostały one bardzo dobrze opanowane przez Doktorantkę.

Otrzymane w czasie realizacji badań wyniki, przedstawione w sposób poprawny i przejrzysty, dowodzą skutecznej realizacji ambitnych celów pracy. Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka nie wykazała i) różnic w ekspresji genu kodującego

adiponektynę w szpiku kostnym oraz stężenia adiponektyny w osoczu pomiędzy badanymi grupami, ii) istotnych korelacji między stężeniem i ekspresją adiponektyny w tkankach, a stężeniem wybranych mediatorów o charakterze prozapalnym, iii) różnic w ekspresji receptorów adiponektynowych w tkankach stawowych pomiędzy pacjentami z RZS i ChZS. Natomiast, przeprowadzone analizy wykazały i) wyższy poziom ekspresji genu kodującego adiponektynę w błonie maziowej i cele tłuszczowym Hoffy u chorych z RZS w porównaniu do pacjentów z ChZS, ii) nadekspresję adiponektyny i jej receptorów w błonie maziowej u pacjentów z RZS w porównaniu do pacjentów z ChZS, iii) znaczny wzrost ekspresji mRNA adiponektyny w ludzkich synowocytach o fenotypie fibroblastów (hFLS) po stymulacji TNF- α i LPS oraz iiiii) wzrost ekspresji IL-6 w ludzkich hFLS po stymulacji adiponektyną.

Wnioski sporządzone na podstawie otrzymanych wyników są logiczne i odpowiadają ustalonym celom pracy.


W Dyskusji, która w opinii Recenzenta stanowi jedną z najważniejszych części rozprawy doktorskiej, Doktorantka wykazała się umiejętnością oceny uzyskanych przez siebie wyników oraz porównania ich z wynikami innych autorów. Dyskusja została poprowadzona rzetelnie i układa się w logiczną całość stanowiąc odpowiednie dopełnienie zarówno postawionych celów badawczych, jak i uzyskanych wyników.

Oceniona rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, a przytoczone powyżej pytania oraz poniżej uwagi mają charakter redakcyjny, są sugestiami, które mogą być uwzględnione przy przygotowywaniu kolejnych publikacji.

Mimo całej staranności Doktorantka nie ustrzegła się błędów edytorskich/stylistycznych. Warto również zwrócić uwagę na stosowane skróty, które są mieszaniną skrótów polskich i angielskich. Ponadto, skrót używany za pierwszym razem powinien mieć w pracy podaną pełną nazwę (np. PTPN22, ACPA, TRAF, JAK, STAT, RT). Brakuje również wyjaśnienia +ACPA RZS. Recenzent nie bardzo rozumie również ustosunkowanie się we Wstępie pracy tylko do cytokin takich jak: TNF, IL-1 i IL-4 – czy zdaniem Doktorantki tylko te mają znaczenie w patogenezie RZS? Zdaniem Recenzenta, korelację lepiej przedstawiać w formie rycin a nie tabel – wówczas będą lepiej czytelne, tym bardziej, że wyniki zaprezentowane w pracy opisują korelacje słabe. Ponadto, zdaniem Recenzenta Rycina 16 powinna być przedstawiona i opisana we Wstępie pracy a nie w Dyskusji.

Pomimo opisanych powyżej zastrzeżeń, przedłożoną do oceny rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie. Praca jest obszernym i nowoczesnym opracowaniem naukowym bardzo istotnym z punktu widzenia klinicznego. Uważam, że przedłożona do oceny rozprawa

doktorska mgr Małgorzaty Łącznej pt.: „Rola czynników zapalnych w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów” jest oryginalnym dorobkiem Doktorantki i spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne. Z przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie pracy.

Kierownik Centrum Wsparcia Badań Klinicznych
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie

dr hab. n. med. Agnieszka Paradowska-Gorycka, prof. NIGRiR