

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Weroniki Jaworskiej
pt. „Rola interleukin 36 α , 36 β i 37 w patogenezie łuszczycy ”**

**Praca wykonana w Katedrze i Zakładzie Fizjologii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
pod kierunkiem dr hab. n. med. Sylwii Słuczankowskiej - Głębowskiej**

Obecnie wiadomo, że łuszczycyca jest chorobą wieloczynnikową, o złożonej etiopatogenezie. W jej rozwoju biorą udział zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Niestety do tej pory nie udało się opracować modelu, który w pełni wyjaśniałby etiologię tej choroby. Dlatego lek. Weronika Jaworska podjęła się przeprowadzenia badań nad wyjaśnieniem roli interleukin 36 α , 36 β i 37 w patogenezie łuszczycy.

Rozprawa doktorska Lek. Weroniki Jaworskiej została dobrze zaplanowana. Praca liczy 75 stron i zawiera 18 rycin i 4 tabele. Podzielona jest 10 rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody przeprowadzonych badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, summary, piśmiennictwo oraz wykaz rycin i tabel.

Na początku rozprawy Doktorantka bardzo dokładnie i przejrzysto przygotowała wykaz używanych skrótów w języku angielskim i polskim.

Cytowane piśmiennictwo obejmuje 150 pozycji literatury, tylko trzy prace są w języku polskim, pozostałe publikacje są anglojęzyczne. Świadczy to o dobrej znajomości języka angielskiego i umiejętności wyboru przez Autorkę odpowiednich publikacji do swojej pracy doktorskiej. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, a większość pozycji pochodzi z ostatnich piętnastu lat. Jest również kilka prac pochodzących z lat 90. To co jest warte podkreślenia to prace są cytowane wyjątkowo poprawnie. Tylko w pojedynczych publikacjach są drobne nieścisłości: np. w publikacji nr 3 brakuje tytułu pracy.

We **wstępie** pracy, na 17 stronach, Doktorantka w sposób poglądowy i merytoryczny przedstawiła zagadnienia, niezbędne do zrozumienia wyników badań swojej pracy oraz ich interpretacji. Wstęp pracy podzieliła na 6 podrozdziałów, w których opisała: 1 Łuszczycę – rys historyczny, 2. Epidemiologię, 3. Etiopatogenezę, 4. Charakterystykę i rolę wybranych cytokin w etiopatogenezie łuszczycy, 5. Leczenie, 6. Ocenę stopnia zaawansowania łuszczycy i rokowanie.

Autorka bardzo poglądowo przedstawiła w podrozdziale **łuszczycyca – rys historyczny** informacje o tej chorobie na przestrzeni wieków, o której pierwsze wzmianki pochodzą z XV wieku p.n.e.

W kolejnych podrozdziałach wstępu Doktorantka skupiła się na omówieniu aktualnego stanu wiedzy dotyczącego **epidemiologii i etiopatogenezy** łuszczycy. Szczegółowo opisała w tym ostatnim podrozdziale środowiskowe czynniki indukujące łuszczycę takie jak: stres, infekcje, ekspozycja na słońce, stosowanie niektórych leków, a także choroby takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 czy choroby sercowo naczyniowe. Wspomniała także o urazach mechanicznych, o podwyższonym poziomie kadmu we krwi, farmakoterapii i szczepieniach. Wymieniła także palenie papierosów jako istotny czynnik związany z większym ryzykiem rozwoju łuszczycy. Autorka w tym podrozdziale omówiła również czynniki genetyczne i immunologiczne indukujące łuszczycę. W podrozdziale 4. Doktorantka w sposób bardzo ciekawy i wyczerpujący opisała **charakterystykę i rolę wybranych cytokin w etiopatogenezie łuszczycy** takich jak IL-36 i IL-37.

W ostatnich podrozdziałach wstępu Autorka omówiła **leczenie łuszczycy** oraz **ocenę stopnia zaawansowania tej choroby i jej rokowanie**.

Podsumowując mogę stwierdzić, że informacje przedstawione we wstępie pracy świadczą o odcytaniu i dużej wiedzy Doktorantki. Świadczą również o dobrej znajomości i umiejętności wykorzystania aktualnej literatury anglojęzycznej. Biorąc pod uwagę zakres obecnej wiedzy, który został zaprezentowany we wstępie, zarówno z naukowego, jak i poznawczego punktu widzenia, decyzja Doktorantki o podjęciu prowadzonych badań dotyczących roli interleukin 36 α , 36 β i 37 w patogenezie łuszczycy jest jak najbardziej uzasadniona.

Autorka przedstawiła poprawnie 3 **cele pracy**, na które po przeprowadzeniu badań chciałaby uzyskać odpowiedzi.

Rozdział **Materiał i metody przeprowadzonych badań**, zawarty na 4 stronach, został zdaniem recenzenta, przedstawiony poprawnie i szczegółowo. Został on podzielony na 4 podrozdziały: 1. Charakterystyka pacjentów grupy badanej i kontrolnej, 2. Ocena stężenia IL-36 α , IL-36 β , IL-37 w osoczu, 3. Wskaźniki oceniające stopień nasilenia łuszczycy i 4. Analiza statystyczna. Doktorantka zamieściła na stronie 26 zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Uchwała nr KB- 0012/105/17) na wykonanie swoich badań.

Autorka prawidłowo przedstawiła **Charakterystykę pacjentów grupy badanej i kontrolnej** która liczyła 84 osoby, 53 osoby stanowiły grupę badaną z łuszczycą plackowatą, a 31 stanowiło grupę kontrolną. Rozpoznanie łuszczycy Doktorantka ustaliła na podstawie cech klinicznych. Aktywność choroby mierzono za pomocą **wskaźnika ciężkości aktywności łuszczycy (PASI), wskaźnika jakości życia dermatologicznego (DLQI) i wskaźnika powierzchni ciała (BSA)**.

Do badania zostali włączeni pacjenci, kobiety i mężczyźni, którzy otrzymywali jedynie leczenie miejscowe. Doktorantka podała także kryterium wykluczenia pacjentów z badań którym było leczenie ogólnoustrojowe łuszczycy opisane szczegółowo w pracy.

Wszystkim pacjentom pobierano do badań krew żylną w ilości 5 ml w celu otrzymania osocza. Osocze przechowywano w temperaturze -80°C do momentu oznaczenia w nim stężeń cytokin IL-36 α , IL-36 β , IL-37.

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka opisała **Ocenę stężenia IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu, wskaźniki oceniające stopień nasilenia łuszczycy oraz analizę statystyczną**. Recenzent bardzo pozytywnie ocenia opisaną przez Autorkę **wskaźniki oceniające stopień nasilenia łuszczycy**. Do oceny stopnia zaawansowania tej choroby Doktorantka zastosowała wskaźniki stosowane obecnie w Polsce i wielu innych krajach takie jak: PASI (Psoriasis Area Severity Index), BSA (Body Surface Area) oraz DLQI (Dermatology Life Quality Index). **Analiza statystyczna** uzyskanych wyników została przeprowadzona przez Doktorantkę w oparciu o prawidłowo dobrane testy: W Shapiro-Wilka, U Manna-Whitneya. Natomiast analizę korelacji wykonano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana.

Bardzo pozytywnie oceniam zastosowane i opisaną przez lek. Weronikę Jaworską metody badań przedstawione w swojej pracy doktorskiej.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła szczegółowo na 15 stronach i podzieliła je na 3 podrozdziały: Dokumentację tych wyników stanowiło 18 rycin i 4 tabele.

Autorka wykazała statystycznie istotne obniżenie stężenia IL-36 β i IL-37 w osoczu pacjentów z łuszczycą w porównaniu do stężeń tych interleukin u pacjentów grupy kontrolnej, natomiast osoczowe stężenie IL-36 α , było podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do stężenia tej interleukiny u pacjentów grupy kontrolnej, ale wartości te nie były istotne statystycznie (ryc. 1, 2 i 3).

Doktorantka analizowała również stężenia badanych interleukin IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu kobiet i mężczyzn z łuszczycą. Wykazała wzrost stężenia tych 3 badanych interleukin, ale wzrost ten nie był istotny statystycznie (ryc.4, 5 i 6).

Autorka porównała także stężenia interleukin IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu pacjentów palących i niepalących (ryc. 7, 8 i 9). Mimo że różnice w stężeniu tych interleukin u badanych pacjentów występowały, to nie były one jednak istotne statystycznie.

Doktorantka wykazała również w swoich badaniach korelacje osoczowych stężeń IL-36 α , IL-36 β i IL-37 z parametrami aktywności choroby PASI, DLQI i BSA u pacjentów z łuszczycą. Wyniki te przedstawiła w (tab.1) oraz na (ryc. 10,11,13,14,16 i 17). Lek. Weronika Jaworska oceniła również korelacje pomiędzy stężeniami IL-36 α , IL-36 β i IL-37 w osoczu a wybranymi parametrami klinicznymi takimi jak: wiek pacjenta, wiek zachorowania na łuszczycę, liczba erytrocytów i leukocytów, stężenie hemoglobiny, kreatyniny, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), wartości OB i CRP. Wyniki podała w sposób bardzo czytelny w tabelach 2, 3 i 4.

Pozytywnie oceniam przedstawione przez Autorkę wyniki swoich badan. Chciałabym również zwrócić uwagę na duży wkład pracy włożony przez Doktorantkę w celu uzyskania tak wartościowych wyników.

W rozdziale **Dyskusja**, liczącym 11 stron, Autorka bardzo ciekawie podjęła próbę interpretacji uzyskanych wyników, umiejętnie porównując je z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Rozdział ten napisała czytelnie i merytorycznie. W sposób rzeczowy omówiła i przedyskutowała wyniki swoich badań i uzasadniła potrzebę ich przeprowadzenia i dalszej kontynuacji tych badań.

W końcowej części pracy Autorka sformułowała 5 dobrze uzasadnionych **wniosków** . Są one odpowiedzią na pytania postawione w celu pracy:

1. U pacjentów z łuszczycą stwierdzono wyższe stężenie IL-36 α w osoczu w porównaniu do stężenia tej interleukiny w osoczu osób z grupy kontrolnej.
2. Wykazano istotnie statystycznie obniżenie stężenia IL-36 β i IL-37 w osoczu u chorych na łuszczycę w porównaniu do stężeń tych interleukin w osoczu osób z grupy kontrolnej.
3. Stwierdzono, że zarówno stężenie IL-36 α jak i IL-36 β w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane z badanymi wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.
4. Nie stwierdzono istotnie statystycznej korelacji pomiędzy stężeniem IL-37 a wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.
5. Wyniki badań sugerują udział interleukiny 36 α , 36 β oraz 37 w patogenezie oraz aktywności procesu chorobowego w łuszczycy.

Zdaniem recenzenta Doktorantka mogłaby poprawić 2 pierwsze wnioski, bo są one wynikami badań.

Do pracy nie wnoszę zastrzeżeń merytorycznych. Uwaga recenzenta dotyczy powtarzającego się w wynikach badań niepoprawnego sformułowania zdania np. str. 30: „Stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężenia IL-36 β w osoczu u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy kontrolnej (Rycina 2).” Poprawna forma tego zdania powinno być następująca: Stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężenia IL-36 β w osoczu u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do stężenia tej interleukiny w osoczu osób lub pacjentów z grupy kontrolnej. Nie powinno porównywać się u badanych pacjentów stężenia w osoczu jakiegoś parametru z grupą kontrolną, ale ze stężeniem tego parametru u osób z grupy kontrolnej. Natomiast we wnioskach pracy Doktorantka przedstawiła już powyższe uwagi recenzenta prawidłowo.

Przedstawione w recenzji uwagi dotyczą szczegółów i nie mają wpływu na bardzo dobrą ocenę pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca stanowi oryginalny dorobek Doktorantki. Dotyczy ona ważnych zagadnień związanych z poszerzeniem wiedzy na temat „Roli interleukin 36 α , 36 β i 37 w patogenezie łuszczycy”. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, którą oceniam bardzo dobrze, napisana jest poprawnym językiem polskim i wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki w zakresie przeprowadzonych badań.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Weronki Jaworskiej stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o

szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z póź. zm.). Dlatego zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Weroniki Jaworskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie jej stopnia naukowego w dyscyplinie nauki medyczne.

Ze względu na wysoki poziom pracy doktorskiej, oryginalność uzyskanych wyników, a także, że ich część już została opublikowana w czasopiśmie naukowym J Clin Med. o współczynniku wpływu (IF=3.9), wnioskuję również o **wyróżnienie** rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Maria Laszczyńska

