

Prof. dr hab.n.med Irena Walecka-Herniczek

Warszawa, 01.08.2023

Klinika Dermatologii CMKP/PIM MSWiA

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

tel. 477221813

mail: irena.walecka@cskmswia.gov.pl

### Ocena

Pracy doktorskiej lekarz Weroniki Jaworskiej pod tytułem „Rola interleukin 36 $\alpha$ , 36 $\beta$  i 37 w patogenezie łuszczycy “

Łuszczycą jest przewlekłą, mediowaną przez układ immunologiczny zapalną chorobą o podłożu genetycznym, w której poza zajęciem skóry dochodzi do zmian ogólnoustrojowych. Według badań częstość występowania tej choroby różni się w poszczególnych populacjach i zależy od szerokości geograficznej, przynależności rasowej, etnicznej i dotyczy średnio około 1-3% populacji ogólnej na świecie. Poza czynnikami genetycznymi na ujawnienie się choroby wpływają również czynniki środowiskowe, m.in. zakażenia paciorkowcowe, palenie tytoniu czy też niektóre leki. Obecnie trwają poszukiwania czynników wywołujących tę chorobę, a także wpływających na jej przebieg i aktywność. W patogenezie łuszczycy bierze udział kilka cytokin, które zarówno prowadzą do wystąpienia objawów chorobowych, jak i je zaostrzają. W skórze powstaje środowisko cytokin sprzyjające różnicowaniu się limfocytów T dziewiczych (Th0) w kierunku trzech subpopulacji limfocytów Th: Th1, Th17 i Th22 oraz zwiększonego wydzielania cytokin, w tym rzadziej opisywanych IL-36 i IL-37. IL-36 stymuluje makrofagi, a także odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej Th1-zależnej. Kompleks IL-36 składa się z trzech podtypów  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  (IL-36 $\alpha/\beta/\gamma$ ), z antagonisty (IL-36Ra), receptora (IL-36R) i białka pomocniczego (IL-1RAcP). Ponadto IL-36 indukuje produkcję innych cytokin takich jak IL-6, IL-8, TNF oraz wielu chemokin, które również uczestniczą w powstawaniu zmian łuszczycowych i reakcji zapalnej. Poza wywoływaniem reakcji zapalnej, IL-36 sama lub łącznie z IL-17A, zakłóca różnicowanie się keratynocytów. IL-37 jest interleukiną o

charakterze przeciwzapalnym, należąca do rodziny IL-1, która m.innymi hamuje stan zapalny w wielu chorobach, jednocześnie zmniejszając odporność wrodzoną i nabytą. Ponadto hamuje produkcję cytokin prozapalnych takich jak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , które stymulują i podtrzymują procesy zapalne w skórze. Pomimo istotnego postępu w rozwoju badań nad rolą poszczególnych cytokin w prowokowaniu i zaostrzeniu przebiegu łuszczycy, temat ten nie jest jednak do końca poznany i wymaga dalszych badań na dużych grupach chorych. Wyjaśnienie czynników odpowiedzialnych za rekrutację komórek zapalnych do tkanek może mieć istotne znaczenie dla zrozumienia mechanizmów powstawania zmian skórnych w przebiegu choroby oraz opracowania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne podjęcie przez Doktorantkę tematu roli interleukin 36 $\alpha$ , 36 $\beta$  i 37 w patogenezie łuszczycy.

Uważam, że recenzowana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc jednocześnie istotny i oryginalny wkład w rozwój badań nad łuszczycą. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest aktualna, a ujęcie tematu nowatorskie i interesujące.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac naukowych. Maszynopis liczy 75 stron i składa się ze spisu treści, wykazu najczęściej używanych skrótów, wstępu, celów pracy, opisu materiału i zastosowanych metod badawczych, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisu piśmiennictwa. W pracy zamieszczono 18 rycin i 4 tabele stanowiących cenne uzupełnienie opisu wyników i dokonanych analiz statystycznych. Rozprawa doktorska jest przygotowana starannie, układ tekstu jest przejrzysty, a podział tekstu na podrozdziały ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej.

We wstępie, który obejmuje 15 stron maszynopisu, Autorka rozprawy, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, zapoznaje czytelnika z rysem historycznym łuszczycy, epidemiologią, obrazem klinicznym, etiopatogenezą, wskaźnikami oceny klinicznej, rokowaniem i leczeniem. W dalszej części wstępu Autorka opisuje charakterystykę subpopulacji limfocytów oraz wybranych cytokin odgrywających rolę w patogenezie łuszczycy. Wprowadzenie stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy oraz umożliwia czytelnikowi zrozumienie wagi tematyki badań podjętych przez Doktorantkę.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje następujące cele i założenia swojej pracy badawczej. Cel rozprawy to ocena roli interleukin 36 $\alpha$ , 36 $\beta$  i 37 w patogenezie łuszczycy poprzez:

1. Ocenę stężenia w osoczu IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-37 u pacjentów z łuszczycą w porównaniu do grupy osób zdrowych.
2. Ocenę korelacji osoczowych stężeń IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-37 z parametrami aktywności choroby - PASI, DLQI, BSA u pacjentów z łuszczycą.
3. Ocenę korelacji osoczowych stężeń IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-37 z wybranymi parametrami klinicznymi u pacjentów z łuszczycą.

Uważam, że sformułowane założenia i cele pracy są w pełni zasadne i wskazują, jaki będzie kierunek dalszych badań Autorki. Zostały one trafnie ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktorantkę.

Do badania Doktorantka zakwalifikowała 84 pacjentów Oddziału Dermatologicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie z czego 53 pacjentów z łuszczycą plackowatą stanowiło grupę badaną, a 31 osób grupę kontrolną. Do badania zostali włączeni pacjenci obu płci, którzy otrzymywali jedynie leczenie miejscowe. Kryteriami wykluczającymi było leczenie ogólnoustrojowe łuszczycy oraz choroby tarczycy, nadnerczy, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, pacjenci z chorobami onkologicznymi lub chorobami autoimmunologicznymi. U chorych oceniono rozległość zmian skórnych wg. skali BSA, stopień nasilenia choroby wg. skali PASI oraz wskaźnik jakości życia DLQI, a także wykonano morfologię krwi obwodowej, stężenie HB, kreatyniny, AST, ALT, glukozy oraz OB i CRP. Do analizy stężenia IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-37 w osoczu pobrano krew obwodową. Zastrzeżenia budzi zbyt skąpy opis grupy kontrolnej i brak kryteriów kwalifikacyjnych dla tej grupy.

Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego zagadnienia, umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów oraz krytycznym formułowaniem wniosków. Dyskusja kończy się wnioskami, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych przez Doktorantkę wynikach badań.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy ich wniosków Doktorantka wykazała, że: stężenie IL-36 $\alpha$  w osoczu pacjentów z łuszczycą jest wyższe w porównaniu do stężenia tej interleukiny w osoczu osób z grupy kontrolnej. W osoczu u chorych na łuszczycę stwierdzono obniżenie stężenia IL-36 $\beta$  i IL-37 w porównaniu do stężeń tych interleukin w osoczu osób z grupy kontrolnej. Ponadto stężenia IL-36 $\alpha$  oraz IL-36 $\beta$  w osoczu były statystycznie istotnie skorelowane z badanymi wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA. Nie


stwierdzono natomiast istotnie statystycznej korelacji pomiędzy stężeniem IL-37 a wskaźnikami aktywności choroby: DLQI, PASI i BSA.

Spis piśmiennictwa obejmuje 150 pozycji, w większości aktualnych, publikowane w wiodących periodykach o zasięgu międzynarodowym. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany starannie i zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Analizując szczegółowo piśmiennictwo, w pozycji 78 znajduje się artykuł autorstwa Słucznowska-Głabowska S, Jaworska W, Staniszevska M, Tkacz M, Safranow K, Łuczowska K, Zagrodnik E, Stecewicz I, Machalinski B, Pawlik A. Plasma Levels of Interleukins 36 $\alpha$ , 36 $\beta$ , and 37 in Patients with Psoriasis and Their Correlation with Disease Activity Parameters. J Clin Med. 2022; 11: 5254., który jest prawie tożsamy z treścią dysertacji (zarówno w zakresie wstępu, celów, metodologii badania, grupy badanej, tabel, rycin, dyskusji, wniosków), natomiast nie znalazłam zgody współautorów na wykorzystanie wyników badań do publikacji w rozprawie doktorskiej, którą to zgodę uważam, że należało zamieścić, jak również nie znalazłam szerszych cytowań artykułu w zakresie wykorzystanych w pracy treści.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska świadczy o dużej wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ ostatnie lata obfitują w prace badawcze mające na celu wyjaśnienie etiopatogenezy łuszczycy recenzowana rozprawa doktorska doskonale zatem wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ze wszech miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny. Całość stanowi oryginalne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat roli interleukin 36 $\alpha$ , 36 $\beta$  i 37 w patogenezie łuszczycy. Praca napisana jest poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie, aczkolwiek zawiera drobne błędy merytoryczne jak np. opisanie na str. 25 zmian skórnych w łuszczycy jako "czerwonych płytek rozmieszczonych na powierzchni skóry, czy zamieszczenie na stronie 21 złęgo opisu preparatu ustekinumabu jako inhibitora IL-12 i IL-13.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Weroniki Jaworskiej oceniam dobrze. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejacą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić

uzyskane wyniki. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lek. Weroniki Jaworskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
Prof. dr hab. n. med.  
Irena Walecka-Harniczek  
Specjalista dermatolog-venereolog  
Specjalista balneologii i medycyny fizykalnej  
ZUS 5891974

