UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Kraków, dn. 31 marca 2020 r.

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie
ul. Mikołaja Kopernika 50
31-501 Kraków

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Kiluk pt. *„Rola wybranych czynników zapalnych, adipokin oraz czynników wzrostu fibroblastów w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych u chorych na łuszczycę"*

z Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor: Dr hab. med. Anna Baran

Na przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską składają się dwie prace oryginalne o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 7,8 opublikowane w zagranicznych, recenzowanych czasopismach naukowych oraz dwie prace przeglądowe. We wszystkich ww. manuskryptach doktorantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Zgodnie z załączonym do rozprawy doktorskiej oświadczeniem procentowy wkład własny doktorantki w każdą z prac oryginalnych wyniósł po 70%, a w każdą z prac przeglądowych po 60%.

Łuszczyca jest bardzo częstą dermatozą, która może dotykać nawet 10% populacji dorosłych osób. Od pewnego czasu rośnie zainteresowanie naukowe i kliniczne łuszczycą już nie wyłącznie jako chorobą skóry, ale także jako ogólnoustrojowym schorzeniem zapalnym, które może skutkować zaburzeniami kardiometabolicznymi niejednokrotnie prowadzącymi do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. W patomechanizmie tego zjawiska upatruje się rolę zaburzeń immunologicznych podobnych do tych odpowiedzialnych za powstawanie zmian skórnych. Wydaje się, że ten immunologicznie indukowany przewlekły stan zapalny przekłada się na nasilenie procesów utleniania przede wszystkim różnego rodzaju lipidów. Skutkuje to z kolei inicjacją tworzenia blaszek miażdżycowych i rozwojem objawów chorób układu sercowo-naczyniowego (jak zawał serca, udar mózgu, i inne). Dowodem tej zależności

jest raportowane w badaniach naukowych częstsze występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy otyłości w grupie pacjentów z łuszczycą. Co ważne, schorzenia te u łuszczyków rozwijają się znamiennie wcześniej niż w populacji ogólnej. Niezwykle istotnym zagadnieniem ostatnich lat jest próba poszukiwania tzw. markerów rozwoju powikłań kardiometabolicznych wśród chorych z łuszczycą. Za tego typu markery mogą służyć m.in. różnego rodzaju enzymy związane z lipoproteinami lub czynniki wzrostu, co do których dowiedziono, że istotnie częściej występują w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Idealnie, aby marker taki można było łatwo oznaczyć (np. w surowicy krwi), co umożliwiłoby także odpowiedź na pytanie, czy skuteczne leczenie łuszczycy istotnie wpływa na jego obniżenie, a tym samym zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ważne z punktu widzenia klinicznego jest również to, aby marker mógł być predyktorem rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych, a nie wyrazem już dokonanego powikłania, co pozwoliłoby na odpowiednio wczesne wdrożenie działań prewencyjnych w grupie pacjentów z łuszczycą.

Białostocka Klinika Dermatologii jest wiodącym krajowym i europejskim ośrodkiem naukowym podejmującym tematykę badań nad zależnością łuszczycy i chorób metabolicznych oraz skutkujących chorób układu sercowo-naczyniowego. Zespół badawczy pod kierownictwem Pani Profesor Iwony Flisiak i Pani Profesor Anny Baran (Promotorki doktoratu) już od wielu lat bada znaczenie białek wiążących lipidy i samych cząstek lipidowych w patogenezie łuszczycy i towarzyszących jej chorób układu sercowo-naczyniowego. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest kontynuacją doświadczeń klinicznych i naukowych białostockiego klinicznego ośrodka dermatologicznego.

W pierwszej z prac przeglądowych pt. „*Znaczenie wybranych czynników zapalnych w chorobach metabolicznych w powiązaniu z łuszczycą*" wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, doktorantka omawia znaczenie czynników zapalnych (paraoksonazy 1, galektyny 3 oraz pentraksyny 3) w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, insulinooporności i łuszczycy. Autorka zwraca uwagę na możliwość wykorzystania tych czynników jako wczesnych markerów rozwoju zaburzeń metabolicznych u pacjentów z łuszczycą.

W drugiej z kolei pracy przeglądowej pt. „*Rola omentyny i waspiny w chorobach metabolicznych w powiązaniu z łuszczycą*" autorka charakteryzuje nowo odkryte adipokiny o działaniu przeciwzapalnym. Przegląd literatury dowodzi, że wyższe stężenia opisywanych

adipokin przeciwdziałają tworzeniu się blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych oraz zapobiegają rozwojowi zaburzeń metabolicznych i otyłości. W niniejszej pracy wskazano, że że pacjenci z łuszczycą mają znamiennie zmniejszone stężenia zarówno omentyny jak i waspiny, co istotnie koreluje z ciężkością przebiegu łuszczycy oraz może przyczyniać się do częstszego występowania powikłań naczyniowych u tych chorych. W konkluzji doktorantka słusznie stwierdza, że w świetle dostępnych wyników badań należy szczególną uwagę zwrócić na redukcję masy ciała u pacjentów z łuszczycą. To proste działanie może przyczynić się z kolei do korekcji zaburzeń metabolicznych i zwiększenia stężenia omentyny i waspiny. W konsekwencji można będzie zapobiec niekorzystnym następstwom zaburzeń metabolicznych oraz lepiej kontrolować przebieg kliniczny samej łuszczycy.

W obu pracach przeglądowych doktorantka wykazała się doskonałą znajomością tematu i dogłębnym zrozumieniem problemu. Doktorantka ponadto sprawnie porusza się po trudnych zagadnieniach biochemicznych, a dobór piśmiennictwa należy uznać za aktualny i równocześnie precyzyjny.

Celem pierwszej pracy oryginalnej pt. „*Lp-PLA2 as a promising predictor of comorbiditis in patients with severe psoriasis*" wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej była ocena stężenia lipoproteiny związanej z fosfolipazą A2 (Lp-PLA2) u pacjentów z łuszczycą oraz określenie ewentualnej zależności pomiędzy jej stężeniem a nasileniem zmian łuszczycowych i ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badanie zostało prawidłowo zaprojektowane, a uzyskane wyniki odniesiono także do tych stwierdzonych w dobrze dobranej pod względem wieku, płci i BMI grupie kontrolnej. Doktorantka wykazała istotnie statycznie wyższe stężenie badanej lipopoproteiny wyłącznie u pacjentów z cięższą postacią łuszczycy (PASI >20) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Leczenie łuszczycy (metotreksat lub acytretyna) istotnie obniżało w tej grupie chorych stężenie Lp-PLA2. Nie wykazano, czego można by się spodziewać, aby metotreksat bardziej niż acytretyna obniżał stężenie badanej lipoproteiny. Uzyskane wyniki wskazują, że im większy obszar skóry objęty procesem łuszczycowym, tym większe nasilenie uogólnionego procesu zapalnego. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że wyższe stężenia Lp-PLA2 występują częściej u chorych z zawałem serca. Stąd słuszne może być przypuszczanie doktorantki jakoby pacjenci z bardziej nasilonymi zmianami łuszczycowymi, a w konsekwencji z wyższymi osoczowymi stężeniami Lp-PLA2 byli bardziej narażeni na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak hipoteza ta

wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach, do których zachęcam. W badaniu doktorantka wykazała także, że starsi pacjenci z łuszczycą charakteryzują się istotnie wyższymi stężeniami Lp-PLA2 w porównaniu do młodszych chorych. Obserwacja ta może wskazywać na jeszcze większe, niż związane z wiekiem, ryzyko sercowo-naczyniowe. W podjętej do artykułu dyskusji, doktorantka trafnie odnosi uzyskane wyniki do danych z aktualnego piśmiennictwa. Zwraca także uwagę na ograniczenia przeprowadzonego badania, z których w mojej opinii najważniejsza wydaje się stosunkowo mała grupa pacjentów (n=33), oznaczanie wyłącznie stężenia, a nie stężenia i aktywności Lp-PLA2 oraz brak możliwości oceny rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie, co wymagałoby najpewniej poczynienia długoletnich obserwacji i/lub zastosowania zaawansowanych technik obrazowania naczyń wieńcowych.

W drugiej oryginalnej pracy pt. „*The level of FGF 21 as a new risk factor for the occurrence of cardiometabolic disorders amongst the psoriatic patients*" wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej doktorantka po raz pierwszy oceniła osoczowe stężenia czynników wzrostu fibroblastów (FGF21, FGF23) u pacjentów z łuszczycą. Na podstawie danych literaturowych ustalono podwyższone stężenia obu analizowanych markerów odnotowano u pacjentów z otyłością, insulinoopornością, cukrzycą i schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Doktorantka wykazała znamiennie wyższe stężenie FGF21 w grupie chorych z łuszczycą w porównaniu do grupy kontrolnej. Co interesujące, szczególnie wysokimi stężeniami FGF21 charakteryzowali się pacjenci z łuszczycą i BMI > 30. U tych chorych stężenie FGF21 pozytywnie korelowało ze stężeniem cholesterolu w surowicy krwi. W tej grupie pacjentów odnotowano dodatkowo najbardziej znamienne obniżenie stężenia FGF21 w wyniku zastosowanego leczenia systemowego łuszczycy (metotreksat lub acytretyna). Obserwacja ta ma szczególnie istotne znaczenie kliniczne. Wskazuje na bezwzględną konieczność szybkiego podjęcia efektywnego leczenia łuszczycy u pacjentów otyłych. Może to pozwolić na istotne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego zanim pacjent rozpocznie powolny proces redukcji masy ciała. Doktorantka w przeprowadzonym badaniu wykazała, że metotreksat i acytretyna wykazywały podobną skuteczność w remisji zmian łuszczycowych. Zastanawiające jednak, że z kolei acytretyna okazała się dużo skuteczniejsza niż metotreksat w obniżaniu osoczowego stężenia FGF21. Biorąc pod uwagę dowiedzione przeciwzapalne

i immunomodulujące działanie metotreksatu, obserwacja ta wymaga potwierdzenia na większej grupie chorych.

Podsumowując, uzyskane przez doktorantkę wyniki z jednej strony stanowią istotny i oryginalny wkład w badania nad patogenezą łuszczycy i kardiometabolicznej współchorobowości, a z drugiej są niezwykle ważne dla praktyki klinicznej: (1) wskazują na konieczność wnikliwej obserwacji chorych z łuszczycą w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, (2) nakładają na dermatologa obowiązek redukowania czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z łuszczycą i otyłością, (3) dają możliwość zastosowania łatwych do oznaczenia, biochemicznych markerów, które mogą korelować ciężkość łuszczycy z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i (4) zobowiązują do podjęcia szybkich i skutecznych interwencji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą, co pozwoli zminimalizować ryzyko sercowo-naczyniowe.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska lek. Pauliny Kiluk spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom na stopień doktora zawarte w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Niniejszym składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Pauliny Kiluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie mając na uwadze unikatowy temat badawczy, istotne implikacje dla praktyki klinicznej oraz sumaryczny IF = 7,8 dwóch oryginalnych publikacji wchodzących w skład dysertacji zwracam się z prośbą o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Kraków, dn. 31 marca 2020 r.

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak

Dr hab. med. Maciej Pastuszczak
specjalista dermatolog-wenerolog
specjalista immunologii klinicznej
lekarz 2404667